日本核医学会

「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」

2011 年 10 月理事会承認

2011 年 11 月一部修正

「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」

序文

Ⅰ．製造基準

添付資料：製造施設監査チェックリスト

Ⅱ．非臨床安全性基準

添付資料：非臨床試験の信頼性確保のための考え方

Ⅲ．臨床評価基準

分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準

序文

近年、分子イメージング技術は疾患診断技術としてのみならず、基礎・臨床における生体機能の探索的な研究、これによる治療薬のシーズ開発、臨床開発におけるproof of concept（POC）取得や薬理学的な効果のバイオマーカーとして、また患者の診断学的・治療的なマネジメントの指標としても、世界的に着目されている。

分子イメージングの中でも、PET（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）による画像描出は、従来「非侵襲的」と呼ばれてきたように、人体に投与する放射性薬剤の用量は極めて微量であり、放射線被ばくによるリスクもベースラインにおける発症リスクを大きく上回るものではない範囲で、生体内の薬物の挙動や生体のメカニズムを可視化し観察する手法としての利点がある。その一方で、分子イメージング技術の特性に着目した適切な管理体制や技術評価の枠組みが無いことにより、不必要にリスクが懸念されたり、研究段階から日常診療へと組み込まれる道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な診断方法が不用意に広がることが懸念されてもいる。

世界的にも、同様の懸念から、イメージング技術に特化した、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準が近年策定されてきた。そこで、日本核医学会は、PET 薬剤を「臨床研究」として用いる際の、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準を作成し公表することで、研究の被験者の安全と研究結果の信頼性を確保し、PET 薬剤の有効性・安全性を適切に評価し、標準化・実用化に向けての道筋を明確化しつつ、学会員をはじめとする核医学研究者の臨床研究を支援・促進することとした。

ここに示す基準は、PET 薬剤を「臨床研究」として用いる際の考え方を示したものである。薬事法上の「治験」として実施する臨床試験は直接の対象とはしないが、臨床研究としての実施体制を整備することにより、先進医療の枠組みや治験への移行もスムーズに行われる。また、「診療」として PET 薬剤を用いる場合も、本基準で適用可能な部分は活用してその質の向上を図ることが望まれる。

すなわち、臨床研究、先進医療・治験から日常診療へのシームレスな開発支援となることを目指している。

本基準の遵守は、先進医療等への申請や保険診療化に向けた学会の支援についての判断指標となりうる。この基準は倫理審査委員会等での審議においても参考となると考える。

ここに示す基準は、PET 薬剤の、治療薬一般と異なる以下のような特徴に着目して作成している。

（製造に関する点）

① 超短半減期の放射性同位元素を母体化合物に標識することにより製造される。

② ①のため、病院内で短時間で製造され、試験検査を行い出荷される。

（非臨床安全性に関する点）

③ 被標識化合物の投与量は数μgであり生体に影響を及ぼす可能性が極めて低い。

④ 投与回数は主として単回であり、大部分は数回に限定されるものである。

⑤ 効能・効果は、化合物が標的部位に特異的に集積することに基づいており、薬理作用発現によるものではない。

（臨床検討に関する点）

⑥ 疾患名を特定した診断のみならず、薬物の挙動や臓器・組織の病巣構造・生化学的機能や生理学的機能を測定する技術として活用されている。

⑦ 診断性能は、測定機器によっても大きく左右されるため、これと合わせた評価が必要となる。

以上のような特徴を有することから、PET薬剤の臨床研究においては、治療薬における安全性試験のいくつかを省略しうる一方、放射性薬剤であることによる被ばく線量評価、測定機器を伴うことによる診断性能や診断技術の評価が追加されることになる。

この背景として、「マイクロドーズ臨床試験」として定義される微小用量の新規化合物の人体への投与が、従来の第Ⅰ相試験よりも少ない毒性試験で実施しうることがICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）において合意されたことがあり、この議論がPET薬剤の非臨床試験の要件についての議論に世界的に影響している。また、PET薬剤の特殊性に着目した製造の信頼性保証、臨床評価の基準が欧米でも作成されてきたが、日本においても、「治験」に関しては、「治験薬GMP」がPET薬剤の特殊性にも対応する形で改正され、放射性診断薬の治験については臨床評価と非臨床安全性についてのガイドラインが作成されつつある。こうした状況を鑑み、日本核医学会ではこれらの規範文書と整合性をはかり、「臨床研究」として用いるPET薬剤を対象とした基準を作成した。

もう一つの背景として、これまで日本アイソトープ協会が日本核医学会会員による専門委員会を構成し、行政当局による承認の有無を問わずPET薬剤を、製造技術の観点から「成熟技術」として認定する営みが、2009年を最後に終了したことがある。アイソトープ協会では、PET薬剤の有効性と安全性を国際的に標準とされる方法で評価する基準と枠組みの作成を日本核医学会に委ねた。本基準の作成は、この要請にも対応するものである。

Ⅰ．製造基準

背景

FDG 等保険診療に用いられている PET 薬剤の製造にあたっては、承認医療機器を用いる合成プロセスにより薬剤の品質に関する基準の順守の確保が行われている。合成プロセスの完全性の一部を承認医療機器により担保する手法は本邦独自のものであるが、これにより非常に多くの PET 施設において保険診療導入が可能となり、PET 診療普及に大きく貢献したことは言うまでもない。

このような手法を用いて新たな PET 薬剤の臨床展開を実現するには、化合物毎に合成装置の医療機器承認取得が必要となる。しかしながら、実際には承認申請の難しさや経費の大きさから、臨床的有用性が期待されている PET 薬剤の普及が大きく遅延しているのが現状である。米国では、個々の化合物合成装置について PET 薬剤を製造・調製するための医療機器として承認するという手法ではなく、施設毎・PET 薬剤毎に製造プロセス全体を管理し品質を保証することを目的として cGMP for PET drug が制定され、新たな PET 薬剤の迅速な臨床展開の推進が図られている。この手法においては、それぞれの PET 薬剤製造施設が個々の薬剤の品質を保証する主体と位置づけられている。

日本核医学会では、欧米とのハーモナイゼーション、研究のグローバル化、新たな臨床研究指針の制定等、個々の PET 施設における説明責任の重要性がますます高まる中で、常に一定の品質を保証できる信頼性の高い PET 薬剤製造を実現させ、新しい PET 薬剤臨床展開を促進するため、従来からの PET 薬剤製造基準を改訂し、新たな基準を提案することとした。

本基準が対象とするものは、院内製剤としての PET 薬剤の製造に関するものとし、この基準に基づき製造体制を整備することにより、臨床研究から先進医療の枠組みや欧米とのハーモナイゼーションに関わる治験等への移行もスムーズに行われることを期待したものである。そのために本基準は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）（薬食発第 0709002)」を初めとした GMP 関係規則等に基づき（注)、最終薬剤の品質に関わる全ての管理・品質保証を各 PET 薬剤製造施設が独自に行うよう求めている。また、学会が組織した監査チームによる事前ならびに定期的監査による検証及び学会認定により、各製造施設に対し先進医療や治験に対応可能な品質保証体制の構築を促す。

承認された医療機器を用いる FDG 等の PET 薬剤製造は、従来からの学会基準(第 2 版、平成 17 年）に基づくものとする。しかしながら、本基準は承認医療機器を用いる PET 薬剤製造にも適用できるものであり、より高度な信頼性確保の観点から、個々の PET 薬剤製造施設の判断において本基準へ移行されることを妨げるものではない。

(注)本基準の求める品質保証レベルの設定、及び、治験薬 GMP、医薬品 GMP 省令および FDA ガイダンスと本基準の位置づけ

本基準の求める品質保証レベルは、本基準制定の基盤となった社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会、ポジトロン核医学利用専門委員会の報告（「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」の今後のあり方について（RADIOISOTOPES, Vol.59, No.9, 2010)）に基づき、治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP)（薬食発第 0709002）のレベルとする。本基準は、治験薬 GMP、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号、医薬品 GMP 省令)、施行規則（薬食監麻第 0330001 号）および米国 FDA のガイダンス、PET Drugs- Current Good Manufacturing Practice (CGMP)を参考とし、病院等施設内で製造され同施設で患者に投与される PET 薬剤（以下 PET 薬剤）の製造管理法に関して日本核医学会が定めたものである。本基準では、治験薬 GMP および医薬品 GMP 省令の規定のうち、PET 薬剤製造に関わる条項に関して、「治験薬」（治験薬 GMP)、「医薬品」（医薬品 GMP 省令）を「PET 薬剤」に読み替えるとともに太字で引用し、それら規定の遵守のために必要な作業指針を、施行規則や米国 FDA ガイダンス等を参考に、＜考え方＞としてまとめた。また、PET 薬剤の特殊性に基づく本基準の運用方法や考え方に関して、「PET 薬剤製造を GMP 基準で製造する際の留意事項」および別紙で注意事項を添付した。

1.定義

1.1この基準で「PET薬剤」とは、病院内のPET薬剤製造施設で製造され、原則としてその病院内で使用されるポジトロン放出核種標識放射性薬剤をいう。投与可能な完成品を指す。

1.2この基準で「バッチ」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造されたPET薬剤をいう。

1.3この基準で「サブバッチ」とは、一の製造期間内に、連続して同一の製造機器、製造工程を用いて製造された、均質性を有するPET薬剤のバッチ群をいう。

1.4この基準で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造されたPET薬剤、原材料、容器および自家調製品等をいう。

1.5この基準で「バリデーション」とは、PET薬剤製造施設の製造設備並びに手順、工程その他のPET薬剤の製造管理及び品質管理の方法(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。通常、製造方法や試験方法が確立し、再現性も考慮した繰り返しが必要な場合に行う。

1.6この基準で「ベリフィケーション」とは、当該PET薬剤に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認し、これを文書とすることをいう。通常、限定された状況、限定されたバッチに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

1.7この基準で「クオリフィケーション」とは、構造設備(例えば、設備・装置・機器・ユーティリティ等)について、計画・仕様・設計どおり適格であることを評価確認し、これを文書とすることをいう。

1.8この基準で「出荷」とは、PET薬剤を製造施設から使用する場所へ発送することをいう。

<考え方>「バッチ」と「ロット」の違い、「資材」について

本基準では、「バッチ」は製品(PET薬剤)を製造する一連のプロセスの単位であり、1バッチとは1回の製造に対応する。「ロット」とは、バッチ毎もしくは複数のサブバッチにより製造された均質な製品(PET薬剤)のことである。

本基準でいう「資材」とは製品の容器、被包及び表示物をいう。

2. PET薬剤製造部門及びPET薬剤品質部門

2.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、PET薬剤の製造管理に係る部門(以下単に「PET薬剤製造部門」という。)及びPET薬剤の品質管理に係る部門(以下単に「PET薬剤品質部門」という。)をおかなければならない。

2.2 PET薬剤品質部門は、PET薬剤製造部門から独立していなければならない。

<考え方>PET薬剤製造施設の組織および製造部門、品質部門の設置について

PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造部門及びPET薬剤品質部門を設置し、文書により、PET薬剤製造施設の体制と作業者の責任ならびに義務を規定しなければならない(個々のPET薬剤製造施設でGMP総則を作成し規定す

る)。PET薬剤品質部門は、試験検査を担当すると同時に、製造全体を監督する品質保証を担当するものを配置する必要がある。

少人数で運営されるPET薬剤製造施設においても、製造及び品質管理が適切な時に定められた方法で確実に実施されることを担保しなければならない。各作業は作業実施者とは別に作業確認を行うものが作業のチェックを行う必要がある。1名の作業員に製造及び品質管理を兼務させているPET薬剤製造施設では、該当する作業員自身が作業をチェックし、更に再チェックしなければならない。

＜考え方＞PET薬剤の品質保証について

PET薬剤製造施設は、以下の任務を実行する責任と権限を有する品質保証機能を持たねばならない。品質保証機能は品質部門が担ってもよい。

(1) PET 薬剤に定められた同一性、放射能、品質および純度を維持していることを保証するための製造作業の監督
  - 原材料、資材、中間製品が規格に適合していることを確認し保証する
  - PET 薬剤の製造記録および試験検査記録が正確かつ完全に記載され、記録が正当であることを承認し、出荷判定を行う
  - 製品標準書、製造指図書、規格の承認、手順、方法、プロセスの確認とそれらの変更承認

(2) 逸脱、品質情報の取り扱い等に関する判断や回収等の判断等

(3) 教育訓練の確認

(4) PET 薬剤製造施設の製造基準等を遵守しているかどうかを、手順を定めて定期的に内部監査を行う

(5) その他製品品質に関わるすべての書類の確認

3. PET薬剤の出荷の管理

3.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の品目ごとに、PET薬剤品質部門のあらかじめ指定した者に、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価させ、PET薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定させなければならない。

3.2 PET薬剤の出荷の可否を決定するPET薬剤品質部門のあらかじめ指定した者は、当該PET薬剤を使用した研究、検査等及びPET薬剤の製造管理及び品質管理について十分な教育訓練を受け、知識経験を有する者でなければならない。

＜考え方＞出荷の管理

出荷は、製造及び試験検査について十分に理解し、すべての原材料、資材(容器等)の品質や、作業手順、規格、方法、プロセス等を承認し、製造記録及び試験検査記録を確認し承認している品質部門の品質保証担当者(もしくは出荷可否決定者)が判断する。また、品質保証担当者(もしくは出荷可否決定者)によって出荷が承認されるまで、薬剤が出荷されないことを保証する手順を定めなければならない。出荷によって品質に悪影響を及ぼさない出荷方法を規定し、その手順書に従って出荷する。またPET薬剤の出荷記録を保管しなければならない。また出荷の可否と被験者への投与の可否は必ずしも一致しない点に注意する(本基準に添付する「PET薬剤をGMP基準で製造する際の留意点」等も参考)。

4. PET薬剤に関する文書

4.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の品目ごとに、成分、分量、規格及び試験方法、製造手順、その他必要な事項について記載したPET薬剤に関する文書を作成し、PET薬剤品質部門の承認を受けるとともに、これを保管しなければならない。

4.2　4.1 に規定するPET薬剤に関する文書は、当該PET薬剤の開発の進捗や新たに得られた知見等を踏まえ、適時適切に改訂されなければならない。

＜考え方＞PET薬剤に関する文書

いわゆる製品標準書と呼ばれるものであり、その時点での製品の規格、試験方法、製造方法、手順など、製品の製造に必要な情報を記載する。施行規則7（4）では、以下の内容を含むことを求めている。

PET薬剤に関する文書

ア．当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の一般的名称

イ．製造販売承認年月日及び製造販売承認番号（該当する場合のみ）

ウ．成分及び分量（成分が不明なものにあってはその本質）

エ．製品等の規格及び試験検査の方法

オ．容器の規格及び試験検査の方法

カ．表示材料及び包装材料の規格

キ．製造方法及び製造手順（工程検査を含む。）

ク．標準的仕込量及びその根拠

ケ．中間製品の保管条件

コ．製品（中間製品を除く）の保管条件及び有効期間又は使用期間

（施行規則7（4）から記載すべき内容を抜粋）

それらの項目に加えて、

・製造指図書、製造方法の標準操作手順書、指図書、記録書

・原材料、資材及び製品の規格と（受入）試験方法、その試験検査に関する手順書や記録書のひな型、自家調製の必要な原材料に関してはその方法や手順と調製記録書

など、製品に特有の原材料、試験法や製造法に関する情報を記載し、この文書を製品製造のリファレンスとなるよう作成し、活用する

5. 手順書等

5.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載したPET薬剤の衛生管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.2 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、PET薬剤等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載したPET薬剤の製造管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.3 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造施設ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載したPET薬剤の品質管理の手順に関する文書を作成し、これを保管しなければならない。

5.4 PET薬剤製造施設は、5.1 から5.3 に定めるもののほか、PET薬剤の製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)をPET薬剤製造施設ごとに作成し、これを保管しなければならない。

5.4.1 PET薬剤製造施設からの出荷の管理に関する手順

5.4.2 バリデーション及びベリフィケーションに関する手順

5.4.3 変更の管理に関する手順

5.4.4 逸脱の管理に関する手順

5.4.5 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

5.4.6 回収処理に関する手順

5.4.7 自己点検に関する手順

5.4.8 教育訓練に関する手順

5.4.9 文書及び記録の管理に関する手順

5.4.10 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

5.5 PET薬剤製造施設は、PET薬剤に関する文書、PET薬剤の衛生管理の手順に関する文書、PET薬剤の製造管理の手順に関する文書、PET薬剤の品質管理の手順に関する文書及び手順書(以下「手順書等」と総称する。)をPET薬剤製造施設に備え付けなければならない。

<u>＜考え方＞手順書</u>

5.1～3はそれぞれ、衛生管理、製造管理そして品質管理の基準の作成を求めたものである。

・衛生管理の基準には以下のものを含むこと

ア. 構造設備の衛生管理に関する次の事項

(ア) 清浄を確保すべき構造設備に関する事項

(製造に関わるすべての場所を清浄区域、一般区域および無菌装置等に指定する。)

(イ) 構造設備の清浄の間隔に関する事項

(ウ) 構造設備の清浄作業の手順に関する事項

(イ、ウに関して、上記区域について、日常的に清掃する場所、定期的に清掃する場所、それぞれの方法を規定する。)

(エ) 構造設備の清浄の確認に関する事項

(塵埃、微生物の測定について、頻度、方法等を規定する。部屋の広さやクラスによって適切な個所をモニタリングする。)

(オ) その他構造設備の衛生管理に必要な事項

（場所ごとに、入室時に必要な注意事項（例えば消毒用エタノール噴霧など）を規定する。）

イ. 職員の衛生管理に関する次の事項

（ア） 職員の更衣等に関する事項

（使用する無塵衣、マスク、手袋等の品番、取替え頻度等を規定する。）

（イ） 職員の健康状態の把握に関する事項

（特に、具合の悪い職員に関して、作業の可否の判断基準等を予め規定しておく。）

（ウ） 手洗い方法に関する事項

（エ） その他職員の衛生管理に必要な事項

ウ. その他衛生管理に必要な事項

（施行規則8（4）に一部説明を追加）

・製造管理の基準には以下のものを含むこと

ア. 製品等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項

製品に限らず、原材料や資材（容器）に関して受入、保管、出庫の管理方法を規定する。

原材料の受入規格や試験方法を規定しておくことが必要であるが（「PET薬剤に関する文書」内にまとめてもよい）、検体の採取および試験はPET薬剤品質部門に実施を依頼する。その手順も作成する。

イ. 構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項

構造設備はその導入時に必要なクオリフィケーションを行い設置する。その際の設備の性能（仕様）が使用時にも維持されることが必要である。そのために、設備ごとにその使用方法（標準操作手順書）や保守点検の方法等を規定し、使用、点検及び保守を記録する。製造業者が規定する校正や保守点検のタイミングがあれば、それに倣ってもよい。下記の書類を作成し、構造設備および機器ごとに目的に合った維持管理を行う。また別紙2にPET薬剤製造に共通する機器設備に関する注意事項を記す。

(1) 施設、設備、装置、機器のリスト

(2) 施設、設備、装置、機器の標準操作手順書、校正およびメンテナンスの方法と詳細な手順、頻度

(3) 災害や停電時の対策、警報作動時の対応等

ウ. 事故発生時の注意に関する事項

イに示した設備の使用方法を規定した標準操作手順書に、事故発生時の注意事項を記載しておく。

エ. 作業環境の管理に関する事項

清浄区分の管理等に関しては、衛生管理の基準に記載していれば、本項で作成しなくてもよい。

オ. 工程管理のために必要な管理値に関する事項

PET薬剤製造の場合、特にサイクロトロン照射時間や強度、母体化合物である原材料等の秤量などがあげられる。それらの許容範囲等について製品標準書に記載してもよい。

カ. 製造用水の管理に関する事項

製造に供する水は日本薬局方注射用水を用いるなど、品質に十分注意すること。原材料として管理する。

キ. 作業所又は区域への立入り制限に関する事項

作業所または設定した区域への立ち入りは、資格（受講している教育訓練内容）によって規定されるべきである。作業所への入退室の条件や入退出方法、入室許可等の規則（入退出許可申請等）を作成し管理する。

ク．職員の作業管理に関する事項

作業員の作業管理に関しては、GMP組織による管理、通常の労務管理、教育訓練、品質保全、労働安全衛生事項および製造作業事項（朝礼など）がある。施設ごとに規定する。

ケ．その他製造管理に必要な事項

（施工規則8（7）に説明を追加）

・品質の管理の基準には以下のものを含むこと

ア．製品等及び資材の試験検査についての検体の採取等に関する事項（採取場所の指定を含む。）

試験検査の検体の採取はPET薬剤品質部門が担当する。製品、原材料や資材の検体採取法をそれぞれ手順書に規定する。無菌的に採取する必要がある場合は無菌作業装置（安全キャビネットやクリーンベンチ）内で、資格を有する者が採取する。

イ．採取した検体の試験検査に関する事項

製品や重要な原料などは、それぞれ試験検査法の詳細を記載した標準作業手順書を作成する（PET薬剤に関する文書にまとめてもよい）。資材や材料、一部の原料では、外観および製造業者等が示した品質検査証明書（Certificate of Analysis）の目視確認のみを受入試験として実施してもよい場合がある。

ウ．試験検査結果の判定等に関する事項

試験結果の判定の手順を規定する。製品、原材料、資材は最終的に品質保証担当者によって承認される必要がある。

エ．市場への出荷可否の決定に供する製品の参考品としての保管に関する事項

製品の参考品は1か月以上保管すること。その保管方法を予め規定しておく。

オ．試験検査に関する設備及び器具の点検整備、計器の校正等に関する事項

PET薬剤製造施設は、以下の項目に書かれている試験検査設備および器具の維持管理の手順書を作成し、それに従わなければならない。試験検査設備および器具の維持管理の目的はその機能の維持であり、適格性評価結果の維持である。そのために、設備ごとにその使用方法（標準操作手順書）やメンテナンスの方法等を規定し、使用、点検及びメンテナンスを記録する。製造業者が規定する校正やメンテナンスのタイミングがあれば、それに倣ってもよい。

(1)　試験検査設備および器具のリスト

(2)　試験検査設備および器具の校正および保守点検方法と詳細な手順、頻度

(3)　災害や停電時の対策、警報作動時の対応等

カ．製造部門から報告された製造管理確認結果の確認に関する事項

製造部門より報告された製造記録や、資材、原材料の受入保管管理等の記録をもとに、製造管理結果の確認を行う（品質部門の品質保証機能）。

キ. 経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項

安定性試験の項参照。

ク. 試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項

試験検査に用いられる標準品、原材料、資材等は、表等にまとめ、その中に、品名、規格、メーカー、保存方法、有効期限等を記載する。自家調製による試液等は、標準操作手順書により製法を規定し、製造記録を残す。「PET薬剤をGMP基準で製造する際の留意事項」の試験検査の標準品の項も参考にすること。

ケ. 再試験検査を必要とする場合の取扱いに関する事項

製品の試験検査によりある項目において規格不適合となった場合、追試験や再試験を行い試験検査に合格すれば出荷可能となる場合があるが、その場合はあらかじめ、追試験や再試験を行う手順とそれぞれの試験のサンプルに関して、追試験や再試験結果の判断の方法などを手順書等に規定しておく必要がある。また、最初の製品の試験検査で規格不適合の結果が得られた原因の調査や再発防止策について記録する。(施工規則8(10)に説明を追加)

5.4に記載された手順書に関しては、それぞれに対応する条項に記載する。

6. PET薬剤の製造管理

6.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤製造部門に、手順書等に基づき次に掲げるPET薬剤の製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

6.1.1 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載したPET薬剤の製造指図を示した文書を作成し、これを保管すること。

6.1.2 PET薬剤の製造指図を示した文書に基づきPET薬剤を製造すること。

6.1.3 PET薬剤の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。

6.1.4 PET薬剤の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.5 原料およびPET薬剤についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.6 構造設備の清浄を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.7 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.8 構造設備のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.9 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.10 PET薬剤製造施設の構造設備のうち、一定の環境維持が必要な場合には、適切なモニタリングを行い、その記録を作成し、これを保管すること。

6.1.11 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録によりPET薬剤の製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。

6.1.12 その他必要な業務

6.2 PET薬剤製造施設は、製造部門に交叉汚染の防止等の必要事項に係る措置を適切に講じさせること。

＜考え方＞6．1．1製造指図書

製造指図書は、どのようにして薬剤を製造するかを記述した基本文書である。各バッチをどのようにして製造するか記述した製造記録書のテンプレートとしても利用可能である。製造指図書およびその変更は、PET薬剤品質部門（品質保証担当者等）により実施前に承認されていなければならない。

製造指図書は、論理的に、順序立てて具体的な指示を示しているものでなければならず、加速器の操作、放射化学的合成、精製ステップ、および最終薬剤の調製などすべての製造に関わる項目について網羅されるべきである。全体の製造工程は予め確立されており、製造指図書に全て記述されている必要がある（SOPの引用も可能である）。また、製造された薬剤が品質規格に適合するために重要な工程の条件やパラメータ（工程管理項目）も記載されていなければならない。その他、製造指図書は、以下の項目を含んでいなければならない。

（1）指図者、指図年月日

（2）PET薬剤の名称、剤型、外観およびロット番号（製造番号）

（3）バッチ毎（ユニット毎）の、製剤の単位重量（単位容量）あたりの放射能(MBq/ml)、主成分および添加剤の名称、1投与当りの放射能

（4）原料の名称及び配合量、主成分、資材および材料のリスト

（5）理論収量(調査および改善処置が必要とされる収率の最高および最低%等)

（6）PET薬剤の製造、管理、機器および試験に対する完全な指図が記載されていること。

（7）PET薬剤容器および梱包資材の記載（ラベルや梱包資材の見本あるいはコピーを含む）

PET薬剤、例えばF-18-FDGの合成では、乾燥、有機溶媒への暴露、加熱、pH調整、精製媒体への通過、および滅菌濾過等の多数の工程等を含む。これら全てのステップが規定された条件で完遂されたことを作業者とPET薬剤品質部門（品質保証担当者）が確認できるように、全ての工程内ステップの記述とその管理がなされていること。さらに、送液等による液体あるいは気体の移動も必要に応じて確認項目として管理すべきである。

1バッチのPET薬剤とは、均一な性状および品質をもって製造され、予め決められた薬剤の量のことである。

F-18-FDGの場合では、1バッチは通常、一回の合成および精製作業で製造されたPET薬剤からなる。N-13-アンモニアや O-15-水の場合では、バッチは通常均一な性状および品質を持った多数のサブバッチからなり、これらは一連のマルチ照射に引き続く同一の合成及び精製作業によって同じ調製手順に従って製造される。

＜考え方＞6．1．3製造記録書

個々のバッチ毎に、製造および品質試験結果を記載した製造記録書を作成しなければならない。製造記録書は製

造指図書の記載事項が正確に反映され、紙、もしくは電子コピーの形体でなければならない。製造記録は、全工程の管理が実行されたこと、各工程時間が規格内であったこと、加熱処理が規定された温度内であったこと、原料が反応容器中に適切に移送されたことなどを記載するチェックリストであることが必要である。製造記録作成によって、作業者がPET薬剤の製造に使用する全ての原材料、資材、および機器に関する情報を記載、確認でき、事後のトレーサビリティーを確立するのにも役立つものである。

製造記録に特有の情報は以下の項目を含む:

(1) PET薬剤の名称、ロット番号又は製造番号(サブバッチにも必要)
(2) 製造工程名、作業年月日
(3) 原材料の名称、ロット番号または製造番号及び使用量(配合量)
(4) 資材の名称、管理番号および使用量(最終薬剤の容器およびシールド容器に対するラベルを含む)
(5) 各製造工程においての理論収量に対する収率
(6) 製造工程中に行った製造部門においての試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において取られた措置
(7) 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において取られた措置
(8) 製造指図書に則り作業を行った旨の実施者の確認印(サイン)、ならびにそれらを確認した作業者の確認印(サイン)
(9) その他作業時にとられた措置
(10) 記録者名および記録年月日
(11) PET薬剤の試験検査記録書

(施工規則10(8)を一部改編)

製造中に生じた作業の逸脱、試験検査結果等の不適合とその調査結果(逸脱報告書とその調査報告書を含む)も、製造記録書に添付して保管することが望ましい。

記入事項を訂正する際は、日付および署名またはイニシャルを添え書きし、訂正前の記入事項も確認できるようにする。電子記録を訂正する場合は、電子署名システムを用いて記録し、文書化する際に変更内容を点検できるようにしなければならない。また、変更を文書化する際に行われる監査の履歴を残さなければならない。

各バッチの製造記録は、最終出庫の前に監査され承認されなければならない。監査ならびに承認者は、署名またはイニシャルおよび日付を記載すること。

<u>＜考え方＞6．1．4表示及び包装の管理</u>

(1) 表示の規格及び包装が規格に適合していることを確認する。必要事項が記載されている表示ラベルを購入する場合は、受入時にそのラベルが適正であるかどうかを確認し、受入記録書に記載する。
(2) ラベルの作製、容器へのラベル貼付および包装作業が必要な場合、自家調製記録を作成し、、受入記録書もしくは出納管理帳簿に記載する。出納管理の方法は6．1．5参照。
(3) 各ラベルに記述している全ての情報は、各製造記録に含まれていること。ラベルの見本を製造指図書に貼り付ける。

PET薬剤は、保管、出荷、および使用中のエラー防止のため、読みやすく、かつ確認のために十分な情報を記した

ラベルを貼付する。ラベルは、コンピュータ印字でも手書きでも問題ない。製品容器およびシールド容器に貼られたラベルと同一のラベルを、製造記録中に貼付すること。正確なラベルが容器およびシールドに貼られていることを確認するため、最終チェックを実施すること。

＜考え方＞6．1．5原材料、PET薬剤（製品）および資材（製品容器）の管理

PET薬剤製造施設は、原材料、PET薬剤（製品）および製品容器を管理するために以下の項目を含む手順書（製造管理の基準に記載）を作成し、それに従わなければならない。また、PET薬剤製造施設は、受領した原材料および製品容器について、ロット毎に出荷記録を保存しなければならない。

（1）原材料および製品容器の受入、保管及び出庫

原材料に関してはロット毎、および製品容器に関しては管理単位ごとに受入試験を実施する。それぞれの試験の検体サンプリングおよび受入試験は品質部門が行う。原材料および製品容器によっては、納入業者が提出する分析証明書中の分析結果と外観検査を持って受入試験とすることが可能な場合もある（原材料毎の注意点を別紙1にまとめた）。原材料および資材の受入、保管および出庫に関して、以下の点に注意すること。

- 受領日、受入数量、納入業者名、ロット番号、有効期限、受入試験結果等の情報を記録するための原材料および製品容器の受入記録書を準備する
- 承認された原材料および製品容器には、識別コード番号、保管条件、有効期限を書いた承認ラベル（適合ラベル）を貼付する
- 原材料および製品容器は、適切な保管条件下、指定した区画で保管する
- あるロットが不適合とされたときは、不適合のラベルを貼り、区分し、適切に返品もしくは廃棄するとともに、これらの結果を記録する
- 出納管理、出庫管理のための記録書を準備する。入庫数量、出庫日、出庫者、出庫数量等を記載する

原材料および製品容器は業者の推奨する条件下(温度および湿度等)で保管されなければならない。湿度に敏感な原材料は、管理された気密容器中の除湿装置内に保管する。すべての原材料および製品容器に対しては使用期限を定めなければならない。特段の理由がない限り、業者が設定した有効期限を使用することができる。

（2）原材料および製品容器の適合表示と不適合品の隔離

品質管理部門は、あるロットの原材料および製品容器が全ての受入基準に適合していることを確認したとき、原材料および製品容器に適合のラベルを貼付する。適合品は、劣化あるいは汚染を防ぐ方法で取り扱い、保管されなければならない。不適合品は、その使用を防ぐため、直ちに排除され、識別され、そして適切に廃棄する前にこれらを隔離しなければならない。

（3）記録

PET薬剤製造施設で受け取る原材料および製品容器の各ロットに対して、試験成績を含めて、すべての記録は保管されなければならない。

（4）PET薬剤（製品）の受入、出庫および保管

PET薬剤（製品）に関してはロット毎に製品の試験検査を行う。PET薬剤は試験検査前保管場所、試験検査後保管場所を定め、試験検査前、試験検査適合、試験検査不適合を示すラベルを貼付し保管する。保管時に

は保管記録に製品名、製造番号、入庫日時、入庫者、入庫場所および保管管理責任者の確認を記載する。

＜考え方＞6．1．6構造設備の清浄

PET薬剤製造施設の各作業場所および設備は適切に清浄され定期的にモニタリングを行うなど、十分に管理する必要があり、その管理結果として日常清掃、定期清掃及びモニタリングの結果の記録を作成する。なお、鉛遮蔽容器は、薬剤の鉛汚染を防ぐため適切にカバーを施されていなければならない。

＜考え方＞6．1．7職員の衛生管理

職員の作業時の服装や健康状態は、PET薬剤の品質のみならず、製造や品質試験等の実施にも影響を及ぼす可能性がある。職員の衛生管理に関する規則、例えば施設への入出方法、服装基準等を、衛生管理の基準として記載し、記録する。

＜考え方＞6．1．8構造設備のバリデーションおよびクオリフィケーション

構造設備、機器設備等の設置時には、目的に対する適格性を確認し、設置後の性能のクオリフィケーションを実施し、その記録を保管する。

(1) 設計時適格性評価（Design Qualification：DQ）：設備、装置またはシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。PET薬剤製造の場合、商品化されている合成装置を導入することが多いが、その場合でも最終製剤の規格（想定規格）を満たすために必要な仕様について、十分に吟味し、導入する装置がそれに見合ったものであることを文書化すること。

(2) 設備据付時適格性評価（Installation Qualification: IQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。据付け後の外観、ライン、ダクト等の接続、各計器やポンプ等の規格などを確認し、記録すること。評価すべき項目は、装置の製造業者の出荷試験等が参考となる。

(3) 運転時適格性評価（Operational Qualification: OQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。PET薬剤製造装置においては、通常の製造運転時に行われるような項目、例えばリークテストや計器類の検査、圧縮空気やガスの送達の時間と量の検査などもOQ項目であるが、それ以外に、通常運転時にテストしない項目（例えばラインやジョイントなどの加圧テストなど）に関しても、必要に応じて確認すること。

(4) 性能適格性評価（Performance Qualification: PQ）:設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性良く機能できることを確認し文書化すること。PET薬剤製造装置においては、目的とする薬剤が規格通りに製造できることを連続する3ロットにより確認することでPQとすることができる。PQの実施頻度、方法、記録法は、製造管理の基準に規定する。

＜考え方＞6．1．9構造設備の管理

PET薬剤製造施設は、構造設備および機器の使用及び維持管理を行うに当たり、施設、設備、装置、機器の使

用記録、校正および保守・点検を記録し保管する。点検には、日常点検及び定期点検があり、定期点検ではより詳細な点検を行う。

＜考え方＞6．1．10清浄管理区域、無菌作業区域と無菌作業装置の管理

清浄管理区域、無菌作業区域と無菌作業装置の環境モニタリングは定められた方法で、定期的に行う。その方法、頻度等を衛生管理の基準書に記載し、適切に実施したことを記録する。無菌作業装置内の微生物測定は、拭き取りあるいは寒天培地密着、空気に対しては、セッティングプレートあるいはエアーサンプラー等の方法を用いる。

無菌的作業区域および無菌作業装置に関して、以下の点にも留意すること

(1) 適切な性能を確保するため、据え付け時およびHEPAフィルターの交換後に完全性試験を実施する。無菌作業装置のモニタリングは、最初の据え付け時、その後は少なくとも6ヶ月ごとに実施する。またPET薬剤が無菌試験不合格であった時や、リークあるいはラミナーフローの低下が発見された場合等、空気の品質が容認できない場合には、より頻回な検査が適切である。

(2) 衛生管理の基準書、手順書等に従って、無菌作業装置のプレフィルターを定期的に交換する。

(3) ラミナーフローの風速は、重要な所を通過する気流が十分均一に流れていることを確保するため、HEPAフィルター表面と同様、作業面でも定期的にモニターする。

＜考え方＞6．1．11PET薬剤の製造管理のPET薬剤品質部門への報告

PET薬剤の製造記録（バッチレコード）、原材料や製品容器の受入試験結果や出庫時の品質の確認、衛生管理記録等はPET薬剤品質部門（品質保証担当者）による確認が必要である。各記録書中に品質部門要確認の記載を行い、各記録書にPET薬剤品質部門の確認印欄（サインも可）を設けることにより、品質部門（品質保証担当者）の確認を記録する。

＜考え方＞6．1．12その他必要な業務

製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立ち入りを制限する等のような業務である。入退室の管理、入室許可申請などにより、職員以外の者の立入を管理する。

＜考え方＞6．2交差汚染

同日に同一作業エリア内で、あるいは同一のホットセル内で異なる種類のPET薬剤を製造する施設の場合、原料や製品の交差汚染を生じないような手順等の措置を行う。また、同一の製造装置で異なるPET薬剤を製造する場合は、装置の外観、ライン、反応容器、装置を設置しているホットセル等に関して、洗浄バリデーション等によって予め清浄が担保された方法を用いて十分な洗浄を行い、交差汚染を防止する。

7. PET薬剤の品質管理

7.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げるPET薬剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

7.1.1 原料及びPET薬剤についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取し、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.2 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行い、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.3 試験検査結果の判定を行い、その結果をPET薬剤製造部門に対して文書により報告すること。

7.1.4　6.1.11 の規定によりPET薬剤製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認すること。

7.1.5 PET薬剤の製造工程の全部又は一部を他の者（以下「PET薬剤受託製造者」という。）に委託する場合は、当該PET薬剤受託製造者のPET薬剤製造施設の製造管理及び品質管理が適切に行われていることを確認すること。

7.1.6品質部門のあらかじめ指定された者は、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価してPET薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定すること。

7.1.7 PET薬剤について、ロットごとに、その使用が計画されている投与が終了するまでの期間において、その品質を保証すること。なお、安定性が極めて悪いPET薬剤については、投与されるまでの時間を考慮し、再現性等、十分な検討を行い、信頼性の確保に努めること。

7.1.8 PET薬剤について、ロットごとに、変更の際の比較評価試験に使用する量を勘案した上で、所定の試験に必要な量の二倍以上の量を参考品として、少なくとも1か月間保存すること。

7.1.9 試験検査に関する設備及び器具のバリデーション又はクオリフィケーションを、必要に応じて計画し、適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.10 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

7.1.11 試験検査を他の試験検査設備又は試験検査機関（以下「外部試験検査機関等」という。）を利用して実施する場合には、次の記録を作成し、これを保管すること。

7.1.11.1 当該試験検査機関等の名称

7.1.11.2 当該試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

7.1.11.3 当該試験検査機関等を利用する期間

7.1.12 その他必要な業務

＜考え方＞7．1．1、 7．1．2検体採取と試験検査

PET薬剤製造施設は、原材料、製品容器、中間試薬、および最終製剤の各試験検査をどのように実施するかを記載した試験検査手順書（標準作業書）を備えていなければならない。試験検査項目には、例えば同一性、容量、純度などを含めた適切な規格を用意し、十分な感度、特異性、および精度を持つ適切な試験方法を確立する必要がある。施設内で調製したすべての試薬あるいは溶液は、十分に管理され(必要であれば温度管理等)、名称、組成、および有効期限日に関する適切なラベルを貼付されていなければならない。

試験検体および試験の記録に関して、以下の事項を記録し保管しなければならない（試験検査記録書）。

（1） 検体名とロット番号、もしくは製造番号

(2) 検体採取年月日、採取した者の氏名

(3) 試験検査項目、試験検査実施年月日(作業時刻も含む)、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果(生データ管理番号もしくは試験検査結果報告書番号の記載)

(4) 試験検査の結果の判定の内容、判定をした年月日および判定を行った者の氏名

また、以下の書類を作成、保管しておくこと。

(1) 試験検査手順書(試験検査指図書)(通常、PET 薬剤に関する文書中に収載する)

(2) 各試験項目の生データ(各試験に供した検体の名称および量、試験検査実施日時、必要な計算プロセス、全データの完全な記録(グラフ、チャート、およびスペクトル)、(管理番号を付け、トレースできること))もしくはこれらの情報が記載された試験検査結果報告書

(3) 試験検査に用いられる標準品が適正に管理されているか

(4) 試験検査に用いられる試薬、試液等が適正に管理されているか

各試験項目の試験の重要な生データの一部(クロマトグラム、スペクトル、およびプリントアウトしたものや計算内容など)、もしくは試験検査結果報告書は、試験検査記録書とともに出荷判定資料とする。

＜考え方＞7．1．3、7．1．4、7．1．6試験検査結果の判定、出荷判定基準の適合と出荷

品質部門(品質保証担当者)は、品質試験検査結果の判定および製造記録を監査し、出荷の可否を決定する。製品が判定基準を満たしているならば、品質保証担当者は製造記録の出荷の部分にサインと日付を記入し、人への投与のための出荷が可能となる。品質管理部門による不適合の決定は、他の部門によって追加監査あるいは取り消しをされてはならない。

＜考え方＞7．1．5委託製造

本基準に沿った製造管理、品質管理が行われていることを品質部門(品質保証担当者)が十分に監査し、適切と判断した場合のみ当該受託製造業者に業務を委託できるものとする。監査結果を記録すること。

＜考え方＞7．1．7安定性試験

PET薬剤は多くの場合、使用しているポジトロン放出核種の半減期が極めて短く、安定性の懸念がある。それゆえ、適切な品質試験評価項目により、保管条件下におけるPET薬剤の保存安定性を検討しなければならない。安定性試験は、その規格の範囲で最も放射能が高くかつ容量の多い条件で行うべきであり、少なくとも3ロットのPET薬剤についての検討をもとに安定な期間を求めなければならない。安定性試験の評価項目として、確認試験および放射化学的純度(放射化学的不純物)、外観、pH、化学的純度、PET薬剤とPET薬剤の分解物ならびに不純物とを区別できる適切な試験項目を選択する必要がある。その結果に従って、有効期限の日時ならびに適切な保管条件を確定する。なお保存により変動する試験項目は可能な限り、PET薬剤の最終製剤の品質規格項目に取り入れるべきである。

安定性試験は、安定性試験計画書を作成し、計画した期間、計画した保存条件にて製品3ロット以上を保存し、設定した各試験検査項目に関して測定を行い、計画した保存条件下での製品の安定な期間を検討する。

＜考え方＞7．1．8参考品の保存

参考品は、製造法や試験検査法の変更を行う場合や、品質情報や回収を行わなければならない時に、品質を確認する時などに供される保存検体である。PET薬剤の場合には有効成分が不安定であるため有効期間が短いこと、頻回に同等の性質を有するロットが製造されること等の理由より、PET薬剤をロットごとに長期保管する意味合いは乏しいことが考えられる。一方で、PET薬剤の無菌試験の結果を得るには出荷2週間程度必要であり、その期間の保存は必要である。そのロットの品質情報の入手等に時間がかかった場合も想定し、最低1か月程度は保管すること。

＜考え方＞7．1．9設備および器具のバリデーションおよびクオリフィケーション

設備器具等の設置時には、目的に対する適格性を確認し、設置後の性能のクオリフィケーションを実施し、その記録を保管する。

(1) 設計時適格性評価（Design Qualification：DQ）：設備、装置またはシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。PET薬剤の試験検査設備器具の場合、例えばHPLCシステムでは、検出器の選択と必要となる性能、ポンプの台数とその性能等、最終製剤の規格（想定規格）等を検査するに十分な性能を有するよう、必要な仕様について十分に吟味し、導入する装置の適格性を文書化すること。

(2) 設備据付時適格性評価（Installation Qualification: IQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。据付け後の外観、ライン、ダクト等の接続、各計器やポンプ等の規格。取扱説明書などを確認し、記録すること。評価すべき項目は、装置の製造業者の出荷試験等が参考となる。またIQおよびOQを設備機器業者に委託することも可能であるが、その場合、評価項目に関して予め十分に相談し、必要な項目の抜け落ちが無いよう実施すること。

(3) 運転時適格性評価（Operational Qualification: OQ）:据付けまたは改良した装置またはシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。HPLCに関しては、カラムヒーターの温度の正確さや安定性、検出器、とくにRI検出器に関してはノイズなどの確認、ポンプの流速の正確さや再現性、リップル等があげられる。また、既知の化合物を用いて（例えばカフェイン）、分析結果により真度と精度、再現性等を確認することでOQとしてもよい。

＜考え方＞7．1．10試験検査設備および器具の管理

PET薬剤製造施設は、試験検査設備および器具の使用及び維持管理を行うに当たり、施設、設備、装置、機器の使用記録、校正および保守・点検を記録し保管する。点検には、日常点検及び定期点検があり、定期点検ではより詳細な点検を行う。

また、PET薬剤製造施設は、試料を分析する毎に、機器の作動状態が良好であることを確認せねばならない。HPLCとGCの分解能および再現性が適切であることを確認するために、使用毎に標準品を用いたシステム適合性試験を確認することを推奨する。なお、汎用される品質試験検査機器の注意点について、別紙3に記載する。

＜考え方＞7．1．11外部検査機関等での試験検査の実施

外部検査機関等で試験検査を実施する場合、試験検査依頼書等に、委託する試験検査内容の詳細、検体の情報

など試験検査の実施に必要な情報を委託先に提示する。また検体の授受に関する記録（検体到着状態の記載を含む）を保管する。外部検査機関等で試験検査を実施する場合でも、下記の項目を含む試験検査記録書を作成する。

（1） 試験検査機関の名称、試験検査の範囲及び試験機関
（2） 検体名とロット番号、もしくは製造番号又は管理番号
（3） 試験検査項目
（4） 試験検査依頼年月日
（5） 試験検査実施年月日
（6） 検体送付日時
（7） 試験検査項目
（8） 試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
（9） 試験結果の判定と判定者名、判定年月日
（10） 試験結果の受理年月日

外部検査機関等で作成する試験検査結果報告書には、以下の項目等を記載するよう依頼する。

（1） 試験結果の報告年月日
（2） 試験検査の依頼日、依頼者の施設名および氏名
（3） 検体受領の記録
（4） 遵守した基準
（5） 試験検査項目（必要な SOP の名称等含む）
（6） 試験検査実施年月日、試験検査を行った者の氏名及び試験検査の結果
（7） 実施した試験検査内容と重要な結果（手順書名称、供した検体の量、試験検査に用いられる試薬および試液等、必要な計算プロセス、全データの完全な記録(グラフ、チャート、およびスペクトル)、標準品等）

8. 外部試験検査機関等の利用

8.1 PET薬剤製造施設は、外部試験検査機関等を利用する場合には、品質部門のあらかじめ指定した者が、外部試験検査機関等で試験検査が適切に実施されることを確認できるよう、当該外部試験検査機関等との間で、次に掲げる事項を取り決めておかなければならない。

8.1.1 外部試験検査機関等を利用する試験検査の範囲

8.1.2 外部試験検査機関等を利用する試験検査に関する技術的条件

8.1.3 外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることのPET薬剤製造施設による適切な確認

8.1.4 検体の運搬及び受渡し時における信頼性確保の方法

8.1.5 その他、外部試験検査機関等での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項

8.2 PET薬剤製造施設は、品質部門のあらかじめ指定した者（品質保証担当者等）に、11.1.3 に規定する確認を行わせ、その結果の記録を作成させ、これを保管させなければならない。

＜考え方＞8外部試験検査機関等との取り決め

外部試験検査機関等に試験検査を依頼する場合、以下の点にも注意して実施すること。

（1）依頼する試験検査の内容

（2）必要な測定技術を保有しているかどうかの確認（技術移管等を含む）

（3）検体の送付および受領の確認と輸送中の検体の保管状態の確認法等

（4）外部試験検査機関等が、依頼された試験検査を依頼通り確実に実施することを保証するために、取り決めの文書をPET薬剤製造施設および外部試験検査機関等の間で交わし、双方において保管する。取り決めには再委託の禁止や、試験検査方法の変更にはPET薬剤製造施設の承認が必要なこと、等も含まれること。

（5）PET薬剤製造施設の品質保証担当者等により、外部試験検査機関等で適正に試験検査が実施されていることを確認し、その記録を保管すること。

9. バリデーション及びベリフィケーション

9.1 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

9.1.1 製造管理及び品質管理を適切に行うため、必要なバリデーション又はベリフィケーションを適切に実施すること。

9.1.2 バリデーション及びベリフィケーションの結果をPET薬剤品質部門に対して文書により報告すること。

9.2 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、9.1.1 のバリデーション又はベリフィケーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成させ、これを保管させなければならない

＜考え方＞9.1 製造プロセスのバリデーション及びベリフィケーションとその手順

規格に適合したPET薬剤を常に製造できることを保証するため、PET薬剤の製造工程を検証することが求められる。新しい工程の検証あるいは既に検証した工程を著しく変更する場合には、通常予測的バリデーションを行わなければならない。製造プロセスの変動要因等を予め実験的に把握し、その変動要因の変動幅のワーストケースを仮定した場合においても、あらかじめ予測した結果をもたらすことを確認する。予測的バリデーションは、実施計画書に従って実施し、少なくとも連続3回合格することが必要である。

一方でPET薬剤は短時間で製造されかつ反応系が閉鎖系のため、新しい工程あるいは工程の著しい変更の検証を、それぞれの検証バッチ（最終製剤）の試験検査により行う場合が考えられる（ベリフィケーション）。このベリフィケーションの信頼性は他のバリデーションと同様、あらかじめ定められた実施計画書に従って実施された検証バッチの最終製剤の品質が規格等に適合していることを品質管理部門により承認されることで確保する。特に、PET薬剤の開発ステージが初期の段階（臨床研究、高度医療の初期、初期の臨床試験（治験）等）においては、PET薬剤の製造法の十分なプロセスバリデーションが行えない場合や、より高い品質が可能となる製造法への変更等が必要となる場合にベリフィケーションを適応することが考えられる。

PET薬剤製造施設は、予測的バリデーション及びベリフィケーションの選択にあたっては、検証法の種類を注意深く考慮し、適切に行わなければならない。

バリデーション及びベリフィケーションの手順書には、以下の項目を含む。

(1) バリデーション及びベリフィケーションの責任者の業務の範囲権限に関する事項
(2) 各バリデーション及びベリフィケーションの実施時期に関する事項
(3) 実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項
(4) 実施結果の報告、評価及び承認(記録方法を含む)に関する事項
(5) バリデーション及びベリフィケーションに関する書類の保管に関する事項
(6) その他バリデーション及びベリフィケーションの実施に関する必要事項

また、(3)実施計画書には、以下の項目を含む必要がある。

・項目(該当製品名、対象製造工程、施設、設備機器)
・当該項目のバリデーション及びベリフィケーションの目的(バリデーション全体の目的を含む)
・当該製造手順等の期待される結果(個々の設備工程、機器、中間製品、製品の具体的かつ検証可能な規格)
・検証方法(製造、採取、試験、記録、解析の方法)及び検証結果の評価方法
・検証の実施時期(タイムスケジュール)
・バリデーション及びベリフィケーション担当者氏名
・その他必要な事項

＜考え方＞9．1．1試験検査法のバリデーション

分析方法は、正確にサンプルの品質を反映した結果が恒常的に得られるよう、バリデーションを行い、記録する必要がある。日本薬局方およびICHの品質に関するガイドラインでは方法のバリデーションを行う際に必要な分析パラメータ(正確さ、精密さ、直線性、頑健性)を記載している(ICHQ2A)。もし局方に定められた分析法を使用する場合には、その方法が実際の使用条件下で正確に働くことを確認する。その手順及び実施計画書は製造プロセスのバリデーション及びベリフィケーションを準用する。

PET薬剤製造施設が、ある分析試験法が標準的試験法と比べ同等以上であることを証明したときは、その試験法を採用することが可能である。しかし、その分析試験法の採用にあたっては、十分な検証が必要である。

(Guidance: PET-Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)和訳に一部加筆)

＜考え方＞コンピュータ管理の適格性

いくつかのPET薬剤の合成は、自動あるいはコンピュータ制御によって実施される。この場合、使用するコンピュータプログラムが意図する目的に対して適切であり、確かな結果を出すことができることを実証するため、そのプログラムを検証する。例えば、F-18-FDGの自動合成に使用されるプログラムでは、F-18-FDGの試験検査規格に少なくとも連続3回適合することにより検証することができる。コンピュータプログラムのその後の変更あるいはアップグ

レードした場合には、再検証を行う必要がある。PET薬剤製造施設は、ソフトウエア自身もしくはシステム業者による証明書により、作業条件下でのソフトウエアのベリフィケーションも可能である。

また、コンピュータ化されたシステムでは、データへの無許可アクセスあるいは変更が防止できるように、十分に管理されていなければならない。データ変更がなされた場合には、変更前のデータ、誰がいつ変更したかの記録を保存しなければならない。システムダウンに備え、バックアップシステムを用意すること等も必要である。(FDA Guidance: PET-Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)より和訳、原薬GMPガイドライン12.10を参照)

10. 変更の管理

10.1 PET薬剤の製造管理及び品質管理に係る変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

10.1.1 製造管理及び品質管理に関連する変更の提案を受け、起こり得る品質への影響を小スケールによる実験等、科学的・客観的な手法により評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

10.1.2 評価した変更を行うときは、必要な文書の改訂を行い、適切な職員の教育訓練、その他所要の措置を講じること。

10.1.3 変更に伴う一連の文書(資料・記録等)については、PET薬剤の一貫性・同等性等を裏付ける将来の市販製品との関連を確認する必要が生じた場合のためのトレーサビリティを確保すること。

<u>＜考え方＞10変更管理</u>

変更後のPET薬剤の品質維持のため、変更管理体制(変更管理責任者の設置等)および変更のプロセスを規定した変更手順書を整備して、変更を管理する。変更を管理すべき対象は通常、原料、規格、試験検査法、施設設備、工程、ラベル等があげられるが、PET薬剤の品質に影響を与えると考えられるものはすべて対象となる。変更管理手順書には、以下の内容を規定する。

(1) 変更の軽重の規定
(2) 変更が品質に与える影響が大きいものに関しての変更計画書の作成手順と承認
(3) 変更に伴う文書改訂と変更に関する教育訓練
(4) 必要に応じて、PET薬剤使用施設等に対する変更事項の通知

変更の手続きとしては、文書により変更を起案し、内容の照査とPET薬剤の品質に与える影響を予測もしくは検討し、その記録を品質部門(品質保証担当者等)が照査確認することにより変更の承認が行われる。変更がPET薬剤の品質に影響を与える程度を変更の軽重の規定により判断し、品質に影響を与えると考えられる場合は、変更による品質の差異について検討する。必要に応じて変更後の製造法や試験検査法のバリデーションを行い、変更後の品質を確保する。変更によるPET薬剤の品質に影響がないと判断される場合は、変更内容の承認を受けたのち、変更を実施する。その際、必要な文書の改訂を行い、教育訓練による周知徹底等図る。(Q7原薬GMP参照)

11. 逸脱の管理

11.1 PET薬剤製造施設は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

11.1.1 逸脱の内容を記録すること。

11.1.2 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。

11.1.2.1 逸脱によるPET薬剤の品質への影響を評価し、所要の措置を講じること。

11.1.2.2　11.1.2.1 に規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。

11.1.2.3　11.1.2.2 の規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。

11.2 PET薬剤製造施設は、品質部門に、手順書等に基づき、11.1.2.3 により確認した記録を作成させ、保管させること。

＜考え方＞11逸脱

逸脱とは製造方法、製造の環境やその規定、計画書等に規定された手順等と異なる作業が行われたことをいう。逸脱が生じた場合の対応について、その程度により分類し対処法や手続きを予め手順書に規定する。逸脱の管理は、逸脱管理責任者、もしくは品質保証担当者が行うのが良い。手順書には下記の内容を含むものとする。

（1）逸脱が生じた場合、すべての逸脱に関して、担当者は直ちに部門責任者に連絡および逸脱報告書を作成し提出する。

（2）部門責任者は、逸脱がPET薬剤の品質に与える影響について、品質保証担当者も含めて検討する。

（3）部門責任者と品質保証担当者は、逸脱のレベル付けを行い、あらかじめ手順書に定めた逸脱レベルごとの対応を行う。例えば、

・重大逸脱…出荷停止等の判断を品質保証担当者が行う。製造管理者等に連絡する。

・軽微逸脱…品質保証担当者が、製品品質が確保されたと判断する場合、出荷を行う。

（4）重大な逸脱の場合、製造管理者は逸脱措置報告書を作成し、必要に応じてPET薬剤製造施設長等に報告する。

（5）再発防止対策を取る。作業工程や手順に改善の変更が必要な場合、手順の変更を行い、品質保証担当者が承認する。

12. 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

12.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該PET薬剤製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

12.1.1 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

12.1.2 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとと

もに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。

12.1.3　12.1.2 の報告により、品質部門の確認を受けること。

12.2 PET薬剤製造施設は、12.1.3 の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質部門のあらかじめ指定した者に、速やかに、危害発生防止等のための回収等の所要の措置を決定させ、関係する部門に指示させること。

＜考え方＞12品質等に関する情報及び品質不良等の処理

PET薬剤の品質、ラベル、可能性のある副作用に関する全ての品質等に関する情報を受け付け、処理するための手順を作成しなければならない。その手順には、以下の内容を含む。

(1)　品質情報の記録とその詳細調査の手順

(2)　品質情報の内容、その措置および再発防止策の記録の方法

また個々の品質情報は全て記録保管しておかなければならない。下記に記載すべき品質情報の内容および原因究明の結果を記す。

ア. 品質情報の内容

(ア)品質情報対象製品の名称、剤型、包装形態及びロット番号又は製造番号

(イ)品質情報の発生年月日、発生場所及び申出者の住所及び氏名

(ウ)品質情報の内容及び申出経緯

イ. 原因究明の結果

(ア)品質情報に係る製品の調査結果(使用状況等)

(イ)参考品の調査結果

(ウ)試験検査記録の調査結果

(エ)製造記録、保管記録及び衛生管理記録の調査結果

ウ. 原因究明の結果に基づく判定

エ.　改善措置の状況

出荷後のPET薬剤に関して品質情報を得た場合、必要に応じて直ちにPET薬剤の回収を決定し、迅速に回収できる体制を整えておく必要がある。回収した薬剤を廃棄する方法等、回収処理手順書に規定する(施行規則16(5)より抜粋)。

13. 回収処理

13.1 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由が当該PET薬剤製造施設に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

13.1.1 回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。

13.1.2 回収したPET薬剤を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。

13.1.3 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、保管するとと

もに、PET薬剤品質部門に対して文書により報告すること。

＜考え方＞13回収処理

PET薬剤製造施設は、PET薬剤の回収に関する手順をあらかじめ規定する。手順には以下の項目を含むよう規定しておく。

（1）回収作業の責任と役割（PET薬剤製造施設の責任者および品質保証担当者（責任者）の役割）

（2）回収作業の手順（時系列的に規定しておく）

（3）PET薬剤使用機関（院内の当該部門）への回収連絡先、連絡の方法とその書式

（4）PET薬剤製造施設の属する病院等の責任部門等へ回収を行う旨の連絡

（5）必要に応じて、監督官庁への報告

（6）回収品の保管と処理方法

（7）原因の究明の手順

・回収品の品質の確認

・製造記録、試験検査記録、保管記録等の確認

・その他の方法

（8）回収処理記録の作成とPET薬剤製造施設（責任部門等）への報告

回収処理記録に必要な事項

・回収対象PET薬剤の製造施設名

・回収品の名称、剤型、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号

・回収日

・回収品保管場所もしくは廃棄方法

・原因究明の結果

・改善が必要な場合には改善措置内容と結果

14. 自己点検

14.1 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

14.1.1 当該PET薬剤製造施設におけるPET薬剤の製造管理及び品質管理について適切な自己点検を行うこと。

14.1.2 自己点検の結果を品質部門に対して文書により報告すること。

14.1.3 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。

14.2 PET薬剤製造施設は、17.1.1 の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

＜考え方＞14自己点検

自己点検はGMPの実施状況を一定期間ごとに見直すために実施するものである。自己点検の手順に関する文書

には以下の項目を含む。

（1）組織及び責任者

（2）実施計画の策定

（3）実施内容

（4）評価方法

（5）点検結果に基づく所要の措置

（6）点検結果の報告

（7）記録の作成及び保存

自己点検に関する責任者を決めて、自己点検実施計画書を作成し、PET薬剤製造施設の責任者等に承認を受ける。自己点検の内容は、自己点検実施記録に記載する。自己点検内容はすべてのGMP関連文書、すべての業務を対象とする（施行規則18（4）参照）。

15. 教育訓練

15.1 PET薬剤製造施設は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

15.1.1 PET薬剤の製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。

15.1.2 教育訓練の実施状況をPET薬剤品質部門に対して文書により報告すること。

15.1.3 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

＜考え方＞15教育訓練

PET薬剤の製造および品質管理業務を実行するそれぞれの作業員は、適切なレベルの教育訓練課程を修了し、かつその業務に関連した経験を積むとともに、割り当てられた任務に関する具体的な教育訓練を受けている必要がある。教育訓練手順書には以下に掲げる項目を含む。

（1）組織及び責任者

（2）実施計画

（3）教育訓練の内容

（4）実施結果の報告について

（5）教育訓練実施記録の作成と保存に関する事項

製造管理、品質管理に必要な教育内容は以下のものを含む。

（1）GMP概論

（2）衛生管理概論

（3）当該PET薬剤製造施設のGMPの概要

（4）実際に実施する作業に関連する事項

特に、新しい手順及び操作、あるいはそれらに不備が発生した部分について、作業員に対する適切な教育手順又は教育計画の策定を実施しなければならない。

教育訓練責任者は、教育訓練計画書・実施記録を作成し、PET薬剤製造施設の責任者等に承認を受ける。教育訓練実施記録には、実施年月日、教育訓練の内容、教育訓練を受けた者の氏名と教育訓練を行った者の氏名を含む。また、各従業員の最新の教育履歴(教育訓練修了書のコピー等)を保管する。

16. 文書及び記録の管理

16.1 PET薬剤製造施設は、この基準に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。

16.1.1 文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、PET薬剤品質部門の承認を受けるとともに、配付、保管等を行うこと。

16.1.2 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。

16.1.3 この基準に規定する文書及び記録を、5年間保管すること。

＜考え方＞16記録

文書管理責任者等を設置し、以下の内容を含む文書及び記録の管理の手順書を作成する。

（1）責任者等

（2）文書の分類（定義）

（3）文書の作成及び改訂等の管理の手順

（4）文書の配布と旧文書の回収

（5）廃止及び廃棄

（6）文書のフォーマットと管理番号の規定

（7）文書の保存

特に以下の点に注意する。

（1）作成された手順書等の原本はPET薬剤製造施設の適切に利用できる場所に保管し、そのコピーを関係部署に配布する。配布する際は、配布記録書を作成し記録する。

（2）手順書等の作成または改訂を行う場合は、手順書等に付帯している改訂の記録欄に、日付、承認者、改定内容等を記載し、履歴を残す。

（3）全ての記録は、PET製品出荷の日から、少なくとも5年間保管されなければならない。

適切に利用できる場所とは、PET薬剤製造施設が査察を受ける際に査察担当者が要求する記録を直ちに取り出すことのできる場所である。記録は、明瞭で劣化あるいは損失を防ぐことのできる方法で保管しておかなければならない。

17. PET薬剤の製造施設の構造設備

17.1 PET薬剤製造施設は、GMP省令及び「薬局等構造設備規則」（昭和36年厚生省令第2号）を参考に、当該PET薬剤の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切に対応すること。

17.2 PET薬剤製造施設は、PET薬剤の製造施設の構造設備について、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和32年法律第167号）など）の法規制を遵守した上で、本基準の適切な運用を図ること。

＜考え方＞17構造設備

PET薬剤の多くは注射剤として製造される。そのため、必要に応じて清浄作業区域や無菌作業区域を設置する必要がある。無菌作業区域では、無菌作業装置に負荷がかからないよう、クラス管理等適切な措置をせねばならない。また、清浄作業区域や無菌作業区域は容易に清掃ができるような構造にしておく必要がある。壁、床、および天井は容易に消毒でき、繰り返しの消毒に耐えられる材質を選択しておかねばならない。加えて、無菌作業区域は、人の出入りや作業の動きが最少になるように、作業区域を区切り、配置する。清浄作業区域、無菌作業区域内への塵や微粒子の侵入を最小限にするため、段ボールや箱を保管したり開梱したりしてはならない。

「薬局等構造設備規則」に加え、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律」を遵守できるよう、明確な区分や貯蔵設備、排気設備等を備えること。

「薬局等構造設備規則」を原則とし、PET薬剤の品質が適切に確保されていることをベリフィケーション等により保証すること。

（補足）PET 薬剤を本基準で製造する際の留意点

PET薬剤は製造後の安定な期間が非常に短いなど特殊な性質を有するため、通常の医薬品とは異なるプロセスで製造、品質、出荷の管理を行うことが適切な場合がある。本項ではPET薬剤の特殊性も踏まえた、製造上の注意点をまとめた。

(1) 無菌性の担保に関して

PET薬剤は無菌試験の結果判定の前に患者に投与されるため、製造準備を含む製造プロセスで無菌性を確保する方法を確立する必要がある。そのための留意点を示す。

・製品バイアルの滅菌に関して

製品バイアルはバリデーションが取れた方法で滅菌したバイアルを使用する。例えば、医療用具（機器）として承認された市販の滅菌バイアルは、滅菌線量決定試験により規定された線量のγ線照射により密封の状態で滅菌されることにより滅菌保証されている。PET薬剤製造施設内で製品バイアルを滅菌する場合、製品バイアル完成品で滅菌を行いかつ滅菌法のバリデーションを行うこと。

・滅菌フィルターの完全性試験

無菌のPET薬剤の無菌性は滅菌用フィルターで微生物を除去することで達成されている。日本薬局方では、最終的に滅菌用フィルターで微生物をろ過されることにより滅菌される薬剤が無菌であることを保証するために、滅菌後に滅菌フィルターの完全性試験を求めている（参考情報 最終滅菌法及び滅菌指標体）。滅菌フィルターの完全性試験法の方法として、バブルポイント試験法などがあげられる。無菌のPET薬剤ではバッチごとに滅菌フィルターの完全性を確認すること。

・無菌操作のための資格認定

無菌操作の資格を有する者のみが「無菌作業」を実施できるよう、教育訓練を行う等人材育成に努めることで、無菌性を確保することが強く推奨される。資格認定の試験として具体的には、培地充填試験（実際の薬剤の代わりに微生物培養培地を使用した培地充填作業）等を実施し、3回連続で試験をパスするなどの基準を設定する。また作業者は毎年の資格更新を求める。

上記文中での「無菌作業」とは、製品容器への製剤充填プロセスに使用する材料（シリンジ、注射針、フィルター、製品容器等）の無菌的組立てやPET薬剤の滅菌濾過、最終PET薬剤の試験検査のための検体採取などの作業が含まれるが、これに限定されるものではない。

・無菌作業時の注意事項

クリーンベンチやクリーンホットセル等、無菌作業装置の適切な空気の質を維持するため、以下の予防処置を実施しなければならない。

① 作業前に無菌作業装置を殺菌すること。

② 他の日常作業が始まる前に、製品容器への製剤充填プロセスに使用する材料の調製や組み立てを行うこと。

③ 無菌作業装置に入れる物品は最小限とし、気流を遮ってはならないこと。

④ 作業者は、無菌作業装置内で無菌操作を行うとき、適切な作業衣および消毒された手袋をすること。

⑤ 無菌作業装置内で作業をするとき、手袋をたびたび消毒すること。手袋は破損(ひっかき傷あるいは穴)していないか調査し、傷がある場合には交換すること。

⑥ 非滅菌資材の表面(例えば、試験管ラック、滅菌シリンジやフィルターの包装ラップ)は、無菌作業装置に入れる前に消毒し、適切な消毒剤(70%エタノール等)で表面を清拭すること。

(2) エンドトキシン試験法に関して

エンドトキシン試験法は日本薬局方収載の方法に従う。すなわち、エンドトキシン試験を行いたいPET薬剤を用いた予備試験として、反応干渉因子試験と検量線の信頼性確認試験を行い、適合することを確認する。原液で反応干渉が確認された場合、反応干渉性が見られない希釈倍率(最大有効希釈倍率内)に希釈した検体を用いてエンドトキシン試験を行う。

エンドトキシン試験(本試験)として、日本薬局方およびライセート試薬／エンドトキシン試験装置メーカーの指定する方法に従い試験を行う。試験法は大きく分けてエンドポイント法とカイネティック法に、また検出法には3種類(ゲル化法、比濁法、比色法)ある。PET薬剤では速やかに試験結果を必要とする場合が多いことから、カイネティック比濁法もしくは比色法が勧められる。一方で、解析法がメーカーによって異なり、各メーカーの推奨する方法で実施するのが原則である。また日本薬局方では、本試験においても検量線及び反応干渉性により試験毎の適合性確認を求めていることに注意する。

(3) 超短半減期のPET薬剤の出荷

超短半減期の PET 薬剤(例えば、 N-13-アンモニア)では、同じ日に多数のサブバッチが製造される。もし十分な数のサブバッチ(最初、中間、および最後)の品質があらかじめ検証されているならば、最初のサブバッチの最終薬剤について試験を行い合格判定基準を満たしているときは、それ以後のサブバッチの出荷を許可することができる。また、あるケースでは、出荷前に、ある規格に対して各々のサブバッチを検査することが適切な場合もある。(デバルダ合金触媒を使用する N-13-アンモニア製造法での pH 測定等)。

(4) 仮出荷

PET薬剤は安定な期間が非常に短く、全ての品質試験および監査の全項目が終了する前に出荷を開始せざるをえない場合がある。その場合あらかじめ手順を構築し適切に運用することで、仮出荷することが可能と考えられる。薬剤が全ての合否判定基準に合格しているとき、PET薬剤製造施設は納入施設に最終出荷通知を出して、初めてその製品を患者に投与することができる。もし規格に適合しない場合は、納入施設に対して速やかに出荷停止通知を行うことができるよう、あらかじめ手順を確立して置かなければならない。最終出荷通知、出荷停止通知、不合格薬剤の処置ならびにそれらに関する記録法について、適切な手順が決められていなければならない。

(5) 製品の試験検査項目と実施時期および合否判定基準

個々のPET薬剤について、同一性、放射能、品質、純度、比放射能、放射性不純物、非放射性不

純物、および、注射剤の場合には無菌性とエンドトキシンに対する規格を定めなければならない。放射性異核種、混入レベルの低い無毒性と考えられる異物や残留溶媒も製品の品質管理に重要な項目と考えられるが、これらはバッチ毎の品質規格として設定される必要がない場合もある。そのような判断をする場合、バッチ毎に検査を実施しない項目は、定期清掃、定期点検等のタイミングで一定期間ごとに実施することにより製品品質を確保してもよい。ただし、製品がこのような期間毎実施項目に合格しないことが判明した場合、原因究明がなされ品質が改善し、製造プロセスが安定したことが文書として記載されるまで、バッチ毎に品質試験で期間毎実施項目を行うこと。

（別紙1）原材料及び資材の受入試験と製造業者の選択についての注意事項

・放射性同位元素および主成分構造体の製造原料

PET薬剤製造施設は、医薬品成分の製造原料およびコールド成分について、ロット毎に確認試験を含む受入試験を実施すべきである。過去3ロット以上の実績により納入業者の試験結果が信頼できる場合は、納入業者の出荷試験結果（分析証明書）に基づいて同ロットを受け入れることができる。確認試験として、例えばO-18-水に対する確認試験は、核反応によってF-18を製造する試験でよい。またマンノーストリフレートでは、[^{18}F]FDGの製造確認やIRもしくはNMRを使用する方法でもよい。

・製剤中に含まれる成分

PET薬剤中の非放射性成分は、一般的に希釈液、安定化剤、あるいは保存剤から成る。非放射性成分が静脈内投与を意図した最終製品として市販されている製品を用いる場合（日局生理食塩液等）、それらに対して特別な確認試験を実施する必要はない。非放射性成分(例えば0.9%食塩水)を施設内で調製する場合、 非放射性成分を調製するために使用する原材料の確認試験を出庫前に実施しなければならない。

・市販の製品容器（バイアル）、シリンジ、輸送セットおよび除菌フィルター

PET薬剤製造施設は、これらの原材料に対して承認された信頼できる供給元を利用しなければならない。容器の各ロットについて、外観および分析証明書の確認により受入試験を実施する。容器は適切な環境条件下(例えば、正しい温度、湿度および無菌性)で適切に保管されなければならない。
もし容器の滅菌および脱パイロジェン化を施設内で実施するときは、各工程についての効果のバリデーションを実施する。この場合、パイロジェンや細菌の標準品を使用し局法収載方法等の検証された手順を用いることが必要である。

・試薬、溶媒、ガス、精製カラム、および他の補助材料

受入試験の実施は推奨されるが、必ずしも必要ではなく、納入業者が提出する分析証明書中の分析結果と原材料及び資材の外観検査を持って受入試験としてもよい。現在、ほとんどのPET薬剤製造施設は少量の化学物質を用いており、標識化合物自動合成装置内でかなり小量の溶媒および試薬を使用している。最終薬剤中に含まれる溶媒あるいは原料は、一般的に製造あるいは精製工程中に減少あるいは消失する。残りの試薬、工程中の不純物、および溶媒は、最終薬剤の試験の中で確認できる。納入資材の出庫に際しては、分析証明書および容器ラベルの内容が、全ての規格に適合していることを確認する。

・原材料及び資材の製造（納入）業者の選択

PET薬剤製造では原料となる母体化合物や放射性同位元素原料、製剤化に必要な溶媒等の品質を確保するためにも、業者の選択は重要である。あらかじめ定めた規格に適合する原材料及び資材を、

必要な期間供給可能かどうかの監査等を行い、品質保証担当者が承認した製造業者から原材料及び資材を調達すべきである。また業者が原材料及び資材の製造において大きな変更を行う場合には報告するという保証を業者から得ておかねばならない。
なお、一つの原材料及び資材に対して複数の業者を持つことが望ましい。もし、業者が条件を満たしていない原材料及び資材を納入するならば、業者を変更する。

（別紙2）主な製造機器の使用方法、点検および校正法等の注意事項

・標識化合物自動合成装置

バッチごとのPET薬剤製造の前に作業者は以下のことを保証するため、機器等のチェックを実施し、必ず記録を残すこと。PET薬剤製造の記録書に記録すると良い。

(1) 合成装置は、確立された方法に従って清掃/洗浄されていること
(2) 全てのチューブ配管、反応容器、精製カラムあるいはカートリッジ、およびその他の資材は、要求どおりに交換され、連結されていること
(3) モニタリング装置あるいは記録計(例えば、温度、圧力、流速)は、適切に機能していること
(4) 工程がコンピュータで管理されている場合、作業者は、システムが正確に機能し記録していることおよび正確なプログラムやパラメーターが使用されていること

・電子天秤または分析天秤

天秤の精度の評価法および校正方法等を標準操作手順書に記載し校正等を行った場合、必ず記録する。校正はメーカー推奨の方法を利用しても良いが、使用日毎に標準分銅を用いてチェックする。天秤は、定期的に、あるいは不合格となったときは、完全な校正を実施する。

・高速液体クロマトグラフ装置(HPLC)

PET薬剤の精製にHPLCを使用するとき、作業者はシステムが適切に稼働し、移動相中に目的としない物質(例えば、カラム充填剤)の漏洩がないことを確認しなければならない。

・温度記録計

乾熱滅菌器、冷蔵庫、冷凍庫、および孵卵器（恒温槽）を使用するときは、使用日ごとにそれらの温度および湿度(適切な場所で)を記録しなければならない。温度計は定期的に校正を取ったものを使用する。それぞれの証拠資料および何らかの変動を記録する時には、自動記録計を使用することが望ましい。

（別紙3）主な試験検査機器の使用方法、点検および校正法等の注意事項

・ガスクロマトグラフ装置(GC)／ 高速液体クロマトグラフ装置（HPLC）

定められた条件の下で、少なくとも6カ月毎に、標準品5濃度について各5回測定を行い、検量線を作成し、その感度と直線性、再現性、カラム分離容量、分解能、テーリングファクター及び理論段数等を確認することで適格性を評価すること。PET薬剤試験検査時には、あらかじめ検量線に用いた標準品1点の測定を行い、滞留時間ならびに感度等を検討し、システムが正確に機能していること（システム適合性）を確認しておかねばならない。

・放射能測定器

放射能測定器は、結果を印刷できるものを用意し、以下の項目に対して試験を行う。

(1) 据え付け時および使用後は少なくとも年1回、PET用核種のエネルギーをカバーするエネルギー範囲内にあることを検証し、少なくとも1つの標準密封線源を使用して精度を検証すること
(2) 据え付け時およびその後は少なくとも3ヶ月ごとに、測定範囲内での直線性を確認すること
(3) 据え付け時の幾何学的依存性、体積や容器の形状についても調査しておくこと
(4) 日々のベースラインの正確さを検証しておくこと

・ラジオクロマトスキャナー

ラジオクロマトスキャナー(あるいはラジオクロマトグラムを与える同等の機器)は、展開されたTLCプレート(例えば、ITLC、紙、もしくはプレート)の放射能分布を測定するために使用される。そのスキャナーは、対象とする識別および定量目的に対し十分な感度と分解能を有しているものでなければならない。メーカーが推奨するチェックおよび維持管理を、ラジオクロマトスキャナーに対して実施する。

・マルチチャンネルアナライザー(MCA)

校正されたNaIシンチレーション検出器(望ましくは、高分解能Ge(Li)検出器)を装着したマルチチャンネルスペクトロメーターは、放射性核種純度の定量および放射性核種の確認試験に有用である。一連のシステムは、測定目的に対して十分な感度と分解能を有しているものでなければならない。標準密封線源を使用した適切な校正および予防的メンテナンスは、手順書に記載された間隔で、かつ、機器メーカーが推奨する間隔で実施する。MCAを使用中に問題が発生したら、より頻回な間隔での実施が必要である。

・校正に使用する標準品

ほとんどの分析では標準品を使用する。PET薬剤製造施設は、品質に関する手順書等に標準品を規定しておく。一次標準品が、公定書(局方等)に定められておりかつ供給業者推奨条件で保管されてい

る場合には、通常さらなる試験をする必要はない。PET薬剤製造施設が、自ら標準品を定める場合には、物質の同定および純度を完全に確認できるデータを示し、それを文書化して定義しておく。標準品の同定および純度を証明するためのデータ等は、供給者から入手したものを用いることも可能である。

日本核医学会 PET 薬剤製造管理及び品質管理に関する基準：監査時チェックリスト（案）

2011 年 8 月

＜評価方法＞
・被験施設を訪問し本チェックリストに従い、各 GMP 関連文書及び記録を調査する。
・それぞれの小項目に関し ABC の評価を記入する（A が評価が最も高い）。
・それぞれの大項目には、総合評価（ABCD）を行う（A が評価が最も高い）。
・＊印は GMP 省令や施工規則で規定を求められていないが製造管理上必要な項目文書を示す。
・該当しない小項目、大項目及び＊項目は「／」とし、未評価の項目は、「｜」とする。
・下線では、記録書等の様式等が作成され、記録の体制が作られているかを確認する。またその様式に記載すべき内容が記録され、報告されているかどうかを、下線を引いた個所で確認する。
・より重要と考えられる項目に関してマーカーで示す。

2. PET 薬剤製造部門及び PET 薬剤品質部門		
2.1	PET 薬剤製造部門の設置	
	PET 薬剤品質部門の設置	
2.2	PET 薬剤製造部門と PET 薬剤品質部門は独立しているか	

3. PET 薬剤の出荷の管理		
3.1	PET 薬剤品質部門のあらかじめ指定した者が出荷の可否を決定しているか	
3.1	上記出荷可否判定者は十分な教育および経験があるか	
3.2	出荷可否判定者は、製造管理状況及び品質管理状況を正確に把握したうえで出荷の可否を判定しているか	

PET 薬剤に関する文書		
4.1	本基準適用品目の全ての品目について PET 薬剤に関する文書が作成されているか	
	PET 薬剤に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	一般的名称及び販売名（ある場合）	
	承認番号、承認年月日(一変承認日を含む)及び 許可年月日（ある場合）	
	成分及び分量(成分が不明なものにあってはその本質)	
	原料、中間製品(中間体）及び製品の規格試験方法	
	原料、中間製品(中間体）及び製品のそれぞれ品目ごとの以下の記録書様式	
	・試験検査指図書様式／検体採取記録書様式／試験検査実施計画書様式／	
	試験検査記録書様式／試験成績書様式	
	・試験検査項目の標準操作手順書／指図書様式／記録書様式	
	・自家調製品の調製指図書様式／標準操作手順書／記録書様式	
	・外部委託試験の試験検査指図書様式	
	容器の規格及び試験方法	

	容器ごとの以下の記録書様式 ・試験検査指図書様式／検体採取記録書様式／試験検査実施計画書様式／ 試験検査記録書様式／試験成績書様式	
	・自家調製品の調製指図書様式／標準操作手順書／記録書様式	
	・試験検査項目の標準操作手順書／指図書様式／記録書様式	
	表示材料及び包装材料の規格	
	製造方法及び製造手順(工程検査を含む)	
	・製造指図書様式／標準操作手順書／記録書様式	
	標準的仕込量及びその根拠	
	中間製品(中間体) の保管条件	
	製品の保管条件、有効期間、使用期限とその根拠	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

5 手順書等（5.1　衛生管理の手順）		
5.1	PET 薬剤の衛生管理の手順に関する文書を作成しているか	
	衛生管理の手順に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	清浄を確保すべき構造設備に関する事項（作業室、設備、器具の指定）	
	構造設備の清浄作業の間隔	
	構造設備の清浄作業の手順	
	・日常清掃記録書様式	
	・定期清掃記録書様式	
	構造設備の清浄作業の確認（塵埃、微生物測定など）	
	・環境細菌検査記録書様式	
	・防虫防鼠管理記録書様式	
	その他構造設備の衛生管理に必要な事項（入室時の注意事項など）	
	職員の更衣等に関する事項	
	職員の健康状態に関する事項	
	・日常の職員の衛生管理記録書様式	
	手洗いに関する事項	
	その他職員の衛生管理に関する事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

5 手順書等（5.2　PET 薬剤の製造管理の手順）		
5.2	PET 薬剤の製造管理の手順に関する文書を作成しているか	

	製造管理の手順に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	製品等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項 （原料及び資材の受入れ時、保管時、出庫時の注意事項） ・原料及び資材毎の発注記録様式／受入記録様式／出納使用記録様式／ 受入試験依頼書様式	
	製品等及び資材の製造、保管及び出納に関する事項 （製品の保管時、出庫時の注意事項） ・製品出荷指図書／製品保管出荷記録書様式／製品出荷記録書様式 ・製品送付状様式／製品受領証様式	
	構造設備の点検整備及び計器の校正に関する事項 ・製造設備・機器の標準操作手順書 ・製造設備・機器の使用記録書様式 ・製造設備・機器の定期点検記録書様式 ・製造設備・機器の保守修理記録 ・キャリブレーション実施計画書様式/記録書様式	
	事故発生時の注意事項	
	作業環境の管理に関する事項	
	工程管理のために必要な管理値に関する事項	
	製造用水の管理に関する事項	
	作業所又は区域への立ち入り制限に関する事項 ・入退室記録様式 ・入退室許可申請様式 ・入室登録届申請様式	
	職員の作業管理に関する事項 ・職員登録票様式	
	その他製造管理に必要な事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

5 手順書等（5.3　PET 薬剤の品質管理の手順）		
5.3	PET 薬剤の品質管理の手順に関する文書を作成しているか	
	品質管理の手順に関する文書に次の事項が適正に記載されているか	
	原料及び資材の試験検査についての検体の採取に関する事項	
	製品の試験検査についての検体の採取に関する事項	
	採取した検体の試験検査に関する事項 ・（外部委託）試験検査依頼書様式	

	試験検査結果の判定等に関する事項 （試験検査結果の報告に関する事項含む）	
	市場への出荷可否の決定に供する製品の参考品としての保管に関する事項	
	・参考品の保管出納使用記録様式	
	試験検査に関する設備及び器具の点検整備、計器の校正等に関する事項	
	・試験検査設備・器具の標準操作手順書	
	・試験検査設備・器具の使用記録（使用時点検含む）様式	
	・試験検査設備・器具の定期点検記録書様式	
	・試験検査設備・器具の保守修理記録書様式	
	・キャリブレーション実施計画書様式/記録書様式	
	製造部門から報告された製造管理確認結果に関する事項	
	経時変化試験を実施する場合の方法に関する事項	
	試験検査に用いられる標準品及び試薬試液等の品質確保に関する事項	
	・標準品の規格等の設定	
*	・標準品の保管出納使用記録様式	
*	・試薬試液等の調製記録様式	
*	・試薬試液等の保管出納使用記録様式	
	再試験検査を必要とする場合の取り扱いに関する事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	

6. PET 薬剤の製造管理（運用）		
6.1.1	PET 薬剤の製造指図書を作成しているか（製造指図書確認）	
	製造指図書に次の事項が適正に記載されているか	
	指図者及び指図年月日	
	PET 薬剤の名称、剤型、外観及びロット番号又は製造番号	
	バッチ毎（ユニット毎）の、製剤の単位重量（単位容量）あたりの 放射能(MBq/ml)、主成分および添加剤の名称、１投与あたりの放射能	
	原料の名称及び配合量、主成分、資材および材料のリスト	
	理論収量(調査および改善処置が必要とされる収率の最高および最低%等)	
	PET 薬剤の製造、管理、機器および試験に対する完全な指図	
	PET 薬剤容器および梱包資材の記載 （ラベルや梱包資材の見本あるいはコピーを含む）	
6.1.2	製造指図書に基づいて製造しているか	
6.1.3	ロット(又は製造番号)ごとに、次の事項が適正に記載された製造記録が作成されているか（製造記録書確認）	

	PET 薬剤の名称、ロット番号又は製造番号（サブバッチにも必要）	
	製造工程名、作業年月日	
	原材料の名称、ロット番号または製造番号及び使用量（配合量）	
	資材の名称、管理番号および使用量 (最終薬剤の容器およびシールド容器に対するラベルを含む)	
	各製造工程においての理論収量に対する収率	
	製造工程中に行った製造部門においての試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において取られた措置	
	品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において取られた措置	
	製造指図書に則り作業を行った旨の実施者の確認印（サイン）、ならびにそれらを確認した作業者の確認印（サイン）	
	その他作業時にとられた措置	
	記録者名および記録年月日	
	PET 薬剤の試験検査記録書	
6.1.4	製品の表示及び包装についてロットごとにそれが適正である旨を確認し、その記録を作成しているか ・(資材（ラベル）の受入試験（試験検査記録）等確認)	
6.1.5	原料及び製品についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管及び出納を行っているか ・原料及び資材の発注・受入・出納使用記録書確認 ・製品の保管記録／出荷指図書記録書確認	
	原材料、PET 薬剤（製品）及び資材は試験前後のものを区分等して保管しているか。また試験不適のものは明確に区分しているか。	
	原材料、PET 薬剤（製品）及び資材はそれぞれの保管条件に従って保管しているか(関係法規の遵守状況も含む)	
6.1.6	構造設備の清浄に関して、その記録を作成しているか ・日常／定期清掃記録書確認	
6.1.7	職員の衛生管理を行っているか ・日常の職員の衛生管理記録書確認	
6.1.8	構造設備のバリデーション又はベリフィケーションを適切に行っているか ・バリデーション（ベリフィケーション）実施計画書及び結果報告総括書等確認	
6.1.9	構造設備を定期的に点検整備(計器の校正を含む）し、その記録を作成しているか ・製造設備・器具の使用／定期点検／保守修理記録書確認 ・キャリブレーション実施計画書/記録書確認	
6.1.10	清浄管理の必要な構造設備の管理を適切に行っているか	

	・日常／定期清掃記録書確認	
6.1.11	製造記録及び保管出納記録により製造管理が適切に行われていることを確認しているか。またその結果を品質部門に文書で報告しているか。 ・製造部門責任者の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認 ・品質部門責任者の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認	
6.1.12	製造管理上、その他必要な業務として、作業所への立ち入り制限する等の業務を行っているか ・入退室許可証発行確認	
6.2	交差汚染の可能性がある場合にそれを防止する措置を行っているか	

7. PET 薬剤の品質管理（運用）		
7.1.1	原料及び PET 薬剤（製品）についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに検体を適切に採取し、次の事項が記載された検体採取記録があるか（検体採取記録確認）	
	検体名	
	ロット番号若しくは製造番号又は管理番号	
	検体採取年月日、採取場所、採取方法及び採取者名	
*	検体の採取は原則として品質管理部門の者が行っているか	
7.1.2	採取した検体について、試験検査を行い次の事項が記載された記録を作成しているか ・試験検査実施計画書／試験検査記録書確認	
	検体名	
	ロット番号若しくは製造番号又は管理番号	
	試験検査項目、試験検査実施年月日（作業時刻*）、試験検査担当者名及び試験検査結果	
	試験検査結果の判定の内容、判定年月日及び判定者氏名	
*	試験検査に関する生データが適正に管理されているか ・試験検査項目ごとの試験検査記録書確認	
*	試験検査に関する標準品が適正に管理されているか ・標準品の保管出納使用記録及び自家調製品に関しては調製記録確認	
*	試験検査に用いられる試薬、試液等が適正に管理されているか ・試薬・試液の保管出納使用記録及び自家調製品に関しては調製記録確認	
7.1.3	試験検査結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告しているか ・試験検査記録書／試験成績書の製造部門責任者捺印欄確認	
7.1.4	PET 薬剤製造部門から報告された製造記録及び保管出納記録により製造管理が適切に行われていることを確認しているか。 ・品質部門責任者の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認	
7.1.5	製造を外部に委託する場合、PET 薬剤受託製造者の製造管理及び品質管理が適切に行われ	

	ていることを確認しているか（監査結果の記録*） ・品質部門（品質保証担当者）の監査結果確認（様式なし）	
7.1.6	品質部門のあらかじめ指定された者が、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して PET 薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定しているか ・品質部門責任者（品質保証担当者、出荷可否決定者）の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認 ・品質部門責任者（品質保証担当者、出荷可否決定者）の試験検査記録書／試験成績書の署名捺印確認	
7.1.7	PET 薬剤の使用期限内の品質の安定性を確保しているか ・製品保管記録／出荷指図書内の出荷予定時刻および使用期限欄記載確認	
7.1.8	製品について、ロットごとに所定の試験に必要な量の 2 倍以上の量を参考品として定められた期間、適切な保管条件のもとで保存しているか ・参考品の保管出納記録書確認	
7.1.9	試験検査に関する設備・機器および器具のバリデーション、クオリフィケーションを適切に行っているか ・バリデーション（またはクオリフィケーション）実施報告書確認（様式なし）	
7.1.10	試験検査に関する設備・機器および器具を定期的に適切に点検整備及び校正を行っているか ・試験検査設備・器具の使用記録／定期点検／保守修理記録書確認	
7.1.11	試験検査を外部に委託する場合、以下の項目を含む記録を作成しているか ・受託機関の試験計画書等確認（様式なし）	
	試験検査機関の名称	
	試験検査機関等を利用する試験検査の範囲	
	試験検査機関を利用する期間（試験期間）	
	検体名	
	ロット番号若しくは製造番号又は管理番号	
	試験検査項目、試験検査依頼年月日、試験検査実施年月日、検体送付日時	
	試験検査結果とその判定、判定年月日及び判定者名、試験結果の受理年月日	
8	外部試験機関等の利用	
	品質部門のあらかじめ指定した者が、外部試験検査機関等との間で、委託する試験検査に関して次に掲げる事項を取り決めているか ・契約書等確認	
	委託する試験検査の範囲（内容）	
	委託する試験検査に関する技術的条件	

	委託する試験検査に関する外部試験機関の監査	
	試験検体の送付と受領に関する信頼性確保	
	その他外部試験検査機関での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項 （再委託の禁止など）	

バリデーション及びベリフィケーション（手順書と運用）		
5.4.2	バリデーション及びベリフィケーションの手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか（VD 基準 5(1)）	
	バリデーション及びベリフィケーションの責任者の業務の範囲権限に 関する事項	
	各バリデーション及びベリフィケーションの実施時期に関する事項	
	実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項	
	・バリデーション（又はベリフィケーション）実施計画書様式	
	実施結果の報告、評価及び承認(記録方法を含む)に関する事項	
	・バリデーション（又はベリフィケーション）実施報告書様式	
	バリデーション及びベリフィケーションに関する書類の保管に関する事項	
	その他バリデーション及びベリフィケーションの実施に関する必要事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
9.1.1	バリデーション及びベリフィケーションの手順書に基づき、バリデーション及びベリフィケーション責任者は次の事項が適切に記載されたバリデーション及びベリフィケーションの実施計画書を作成し、必要なバリデーション及びベリフィケーションを実施しているか ・バリデーション（又はベリフィケーション）実施計画書、実施報告書確認	
	項目(該当製品名、対象製造工程、施設、設備機器)	
	当該項目のバリデーション及びベリフィケーションの目的 (バリデーション全体の目的を含む)	
	当該製造手順等の期待される結果(個々の設備工程、機器、中間製品、製品の 具体的かつ検証可能な規格)	
	検証方法(製造、採取、試験、記録、解析の方法)及び検証結果の評価方法	
	検証の実施時期(タイムスケジュール)	
	バリデーション及びベリフィケーション担当者氏名	
	その他必要な事項	
	作成者、作成年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
9.1.2	バリデーション又はベリフィケーション結果をPET薬剤品質部門に文書で報告しているか ・バリデーション（又はベリフィケーション）実施報告書の品質部門責任者による署名捺印確認	

9.2	バリデーションの結果により､改善が必要な場合には必要な措置を講じているか	
*	分析法のバリデーションを実施計画書をもとに実施しているか ・(分析法) バリデーション実施計画書様式 ・(分析法) バリデーション実施報告書様式 ・(分析法) バリデーション実施計画書確認 ・(分析法) バリデーション実施報告書確認	
*	コンピュータ管理の適格性を検証しているか。また定期的に実施しているか	

変更の管理（手順書と運用）		
5.4.3	変更の管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	変更の軽重の規定	
	変更が品質に与える影響が大きいものに関しての変更計画書の作成手順と承認 ・変更実施計画書様式	
	変更後の文書改訂	
	変更後の教育訓練	
	変更事項に関する病院等 PET 薬剤供給施設への通知	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
10.1.1	変更に関して、起案、作成した変更計画書により、変更による品質への影響把握を行い、その結果を品質部門に承認を受け (実施報告書の品質部門の確認)、変更を行っているか ・変更実施報告書様式	
	変更に関する文書の改訂、教育訓練その他の措置を適切に行っているか	
	変更に伴う一連の文書のトレーサビリティは取れているか	

逸脱の管理（手順書と運用）		
5.4.4	逸脱の管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	遵守事項としての全ての逸脱の記録とその方法 ・逸脱記録書様式	
	PET 薬剤の品質への影響の観点からの逸脱の分類（重大～軽微）	
	逸脱処理の規定	
	再発防止に関する事項 ・逸脱対策記録書様式	
11.1.1	全ての逸脱を逸脱記録書に記録し保管しているか（逸脱記録書の確認）	
11.1.2.1	重大な逸脱が生じた場合、逸脱による PET 薬剤の品質への影響を評価し、所要の措置を講じているか	

11.1.2.2	上記場合、その評価及びその措置を講じ、記録し、品質部門の確認を受けているか（逸脱対策記録書の品質部門の確認）	

品質等に関する情報及び品質不良等の処理についての管理（手順書と運用）		
5.4.5	品質等に関する情報（品質情報）及び品質不良等の処理についての管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	品質情報の記録とその詳細調査の手順（品質情報報告書の確認） ・品質情報報告書様式	
	品質情報の内容、その措置および再発防止策の記録の方法	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
12.1.1	原因を究明しているか（品質情報調査報告書確認） ・品質情報調査報告書様式	
12.1.1	改善が必要な場合に措置を講じているか（品質情報処理記録書確認） ・品質情報処理記録書様式	
12.1.2	12.1.1 の記録に以下のものを含んでいるか	
	品質情報対象製品の名称、剤型、包装形態及びロット番号又は製造番号	
	品質情報の発生年月日、発生場所及び申出者の住所及び氏名	
	品質情報の内容及び申出経緯	
	品質情報に係る製品の調査結果（使用状況等）	
	参考品の調査結果	
	試験検査記録の調査結果	
	製造記録、保管記録及び製造衛生管理記録の調査結果	
	原因究明の結果の判定	
	改善措置の状況	
12.1.3	12.1.2 に関し、品質部門の確認を受けているか ・品質情報調査報告書／処理記録書の品質部門の署名捺印確認	

回収処理（手順書と運用）		
5.4.5	回収処理についての管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容が記載されているか	
	回収作業の責任と役割	
	回収実施方法 ・回収指図書様式	
	PET 薬剤使用機関（院内の当該部門）の回収連絡先及び連絡の方法	

	原因の究明及び所要の措置 ・回収調査報告書様式	
	回収品の保管と処理方法	
	回収の内容や原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録の作成及び報告 ・回収処理記録書様式 回収処理記録に必要な事項 回収対象 PET 薬剤の製造施設名 回収品の名称、剤型、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号 回収日 回収品保管場所もしくは廃棄方法 原因究明の結果 改善が必要な場合には改善措置内容と結果	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
13.1.1	回収の原因を究明しているか（回収調査報告書確認）	
	改善が必要な場合に措置を講じているか	
13.1.2	回収した PET 薬剤を区分して保管しているか（処理しているか）	
13.1.3	回収の内容や原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、品質部門に報告しているか（回収処理記録書の品質部門の署名捺印確認）	

自己点検（手順書と運用）		
5.4.6	自己点検の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	組織及び責任者	
	実施計画 ・自己点検計画書様式	
	実施内容	
	評価方法	
	点検結果に基づく所要の措置	
	点検結果の報告 ・自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）様式	
	記録の作成及び保存	
	その他	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
14.1.1	あらかじめ指定された者は、次の事項について定期的に自己点検を行っているか（自己点検計画書確認、自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）確認）	
	GMP 組織図	

	製造管理者の業務	
	職員	
	製品標準書	
	製造管理基準書	
	衛生管理基準書	
	品質管理基準書	
	製造所からの出荷の管理、バリデーション、変更の管理、逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理並びにその他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順に関する文書	
	構造設備	
	製造管理（製造部門）に関する業務	
	品質管理（品質部門）に関する業務	
	バリデ-ションに関する業務	
	変更の管理に関する業務	
	逸脱の管理に関する業務	
	品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する業務	
	回収処理に関する業務	
	従前の自己点検の結果に基づき採られた改善措置 改善報告書様式	
	教育訓練に関する業務	
	文書及び記録の管理に関する業務	
14.1.2	自己点検結果を品質部門に対して文書により報告しているか ・自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）の品質部門の署名捺印確認	
14.1.3	自己点検の結果に次の事項を記載しているか ・自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）確認	
	実施年月日	
	自己点検の結果に基づく判定	
	改善が必要な場合の改善勧告	
14.2	自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合、所要の措置を講じ、記録を作成しているか ・自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）確認	

教育訓練（手順書と運用）		
5.4.6	教育訓練の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	

	責任者等	
	実施計画 ・教育訓練計画書様式	
	教育訓練の内容	
	実施結果の報告 ・教育訓練記録書、個人教育訓練記録書様式	
	教育訓練実施記録の作成と保存に関する事項	
	その他	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
15.1.1	あらかじめ指定された者は、作業員に対し、次の事項について計画的に教育訓練を実施しているか　・教育訓練計画書確認	
	GMP 概論	
	衛生管理概論	
	当該製造業者等（製造所）における GMP の概要	
	実際に実施する作業に関連する事項(実地訓練を含む)	
15.1.2	教育訓練の実施状況を PET 薬剤品質部門に文書で報告しているか	
	本報告に次の事項が記載されているか	
	実施年月日	
	教育訓練の内容	
	教育訓練を受けた者の氏名	
	教育訓練を行った者の氏名	
15.1.3	教育訓練の実施の記録を作成しているか ・教育訓練記録書確認 ・個人教育訓練記録書確認	

文書及び記録の管理（手順書と運用）		
5.4.7	文書及び記録の管理に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	責任者等	
 ＊ ＊	文書の分類（定義） ・管理文書一覧様式 ・外部文書一覧様式	
	文書作成及び改訂等の管理の手順	
 ＊	文書の配布と旧文書の回収 ・文書配布一覧様式	

	廃止及び廃棄	
	文書のフォーマットと管理番号	
	文書の保存	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
16.1.1	あらかじめ指定された者は、文書を作成又は改訂する場合に、PET 薬剤品質部門の承認を受け、配布、保管を行っているか ・文書の改訂欄の品質部門の承認欄確認	
16.1.2	手順書等を作成又は改訂する場合、手順書等に日付を記載し改訂履歴を管理しているか ・文書の改訂欄確認	
16.1.3	この基準に規定する文書及び記録を 5 年間保管しているか	

PET 薬剤の製造施設の構造設備		
17.1	PET 薬剤製造施設は、GMP 省令及び「薬局等構造設備規則」を参考に、当該 PET 薬剤の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切であるか	
17.2	PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤の製造施設の構造設備にについて、放射性同位元素による放射線障害防止に関する法律の法規制を遵守しているか	

（別紙）実施記録に必要となる書類等及び記録書様式の一覧

4.1	原料、中間製品及び製品の試験検査指図書様式	
	原料、中間製品及び製品の検体採取記録書様式／試験検査実施計画書様式／試験検査記録書様式／試験成績書様式	
	原料、中間製品及び製品の試験検査項目毎の指図書様式／記録書様式	
	原料、中間製品及び製品の自家調製品の調製指図書様式／標準操作手順書／記録書様式	
	容器（資材）の試験検査指図書様式	
	容器（資材）の検体採取記録書様式／試験検査実施計画書様式／試験検査記録書様式／試験成績書様式	
	容器（資材）の試験検査項目毎の指図書様式／記録書様式	
	容器（資材）の自家調製品の調製指図書様式／記録書様式	
	製品の製造指図書様式／記録書様式	
	（外部委託）試験検査指図書様式	
5.1	日常清掃記録書様式	
	定期清掃記録書様式	
	環境細菌検査書記録様式	
	防虫防鼠管理記録書様式	
	日常の職員の衛生管理記録書様式	
5.2	原料及び資材の発注記録様式	
	原料及び資材の受入記録様式	
	原料及び資材の出納使用記録様式	
	原料及び資材の受入試験依頼書	
	製品出荷指図書／製品保管記録書様式／製品出荷記録書様式	
	製品送付状様式／製品受領証様式	
	製造設備・器具の使用記録書様式	
	製造設備・器具の定期点検記録書様式	
	製造設備・器具の保守修理記録書様式	
	キャリブレーション実施計画書様式／記録書様式	
	入室登録届申請様式	
	入退室許可書様式	
	入退出記録様式	

	職員登録票様式	
5.3	(外部委託)試験検査依頼書様式	
	参考品の保管出納使用記録書様式	
	試験検査設備・器具の使用記録書様式	
	試験検査設備・器具の定期点検記録書様式	
	試験検査設備・器具の保守修理記録書様式	
	キャリブレーション実施計画書様式／記録書様式	
*	(試験検査用)標準品の保管出納使用記録書様式	
*	(試験検査用)試薬試液等の調製記録様式	
*	(試験検査用) 試薬試液等の保管出納使用記録様式	
5.4.2	バリデーション(又はベリフィケーション)実施計画書様式	
	バリデーション(又はベリフィケーション)実施報告書様式	
*	(分析法)バリデーション実施計画書様式	
*	(分析法)バリデーション実施報告書様式	
5.4.3	変更実施計画書様式	
10.1.1	変更報告書様式	
5.4.4	逸脱処理記録書様式	
	逸脱対策記録書様式	
5.4.5	品質情報報告書様式	
12.1.1	品質情報調査報告書様式	
	品質情報処理記録書様式	
5.4.5	回収指図書様式	
	回収調査報告書様式	
	回収処理記録書様式	
5.4.6	自己点検計画書様式	
	自己点検報告書(GMP 適合状況チェックシート)様式	
	改善報告書様式	

5.4.6	教育訓練計画書様式	
	教育訓練記録書様式	
	個人教育訓練記録書様式	
5.4.7*	管理文書一覧表	
*	外部文書一覧表	
*	文書配布一覧表	

Ⅱ．非臨床安全性基準

１．基本的考え方

本基準は、PET 薬剤を臨床使用するにあたっての要件となる非臨床安全性試験（*in vitro* 試験、*in vivo* 動物試験）についての日本核医学会としての考え方をまとめたものである。

本基準は、当該 PET 薬剤を当該施設で初めて臨床使用する際に、その要件として必要とされる非臨床安全性試験についての考え方である。

これらの試験結果は、本基準の末尾に参考として掲げる「試験の信頼性確保のための考え方」に沿って行われることが望ましい。

また、当該施設以外で、非臨床または臨床の試験データが存在する場合には、入手可能な情報を、その信頼性を評価して利用する。

２．毒性試験

２．１．被験物質

PET 薬剤は、新規の化合物または既に臨床投与の報告のある化合物を、放射性同位元素（radioisotope：RI）で標識合成し、必要に応じて媒体で希釈して使用する。

PET 薬剤の毒性試験においては、以下のいずれかを被験物質として試験を行う。

（１）有効成分（非放射性、別合成法によってもよい）および、標識最終製剤（品質規格に合格したもの、1 週間以上減衰後）。単位体重あたり臨床投与量の 100 倍[1]。

（２）非放射性最終製剤（非放射性核種原料（F-19 アニオン、C-12 ヨウ化メチル等）を加えたコールドランによって製造されたもの）。単位体重あたり臨床投与量の 100 倍。

試験方法については、下記の厚生労働省通知に示される「マイクロドーズ臨床試験」（MD 試験）および MD 試験以外の「探索的臨床試験」に示される要件に基づき、単回投与、反復投与のそれぞれの場合の考え方を本基準において示す。

・「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」平成 20 年 6 月 3 日 薬食審査発第 0603001 号（MD 試験通知）

・「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガ

[1]毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合、希釈前のいわゆる原薬を使用して毒性試験を行うこともある。原薬を使用しても毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合には、最終製剤や原薬を用いるのと同等の安全性の確認が取れる、科学的合理性が十分に説明できる別の方法を用いてもよい場合がある。例えば、最終製剤と同等の不純物プロファイルを有するコールド体を被験物質とした毒性試験を（追加で）実施すること等により、非臨床的な安全性が確認できるケースもある。

イダンス」(薬食審査発第 0219 第 4 号)平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号(「M3 通知」)

なお、上記通知では非臨床データから薬効量を推定し臨床での用量設定を行うための非臨床薬理試験も要件としているが、PET 薬剤においては治療薬の場合にいう薬効の発現は想定されないため、本基準では、薬効量推定のための非臨床薬理試験は要件とはしない[2,3]。

２．２．ヒト単回投与の要件となる毒性試験

ヒト単回投与の要件となる毒性試験は、以下のように行う。

・単位体重あたり臨床投与量の 100 倍以上となる用量で実施し、投与翌日に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検を行い、毒性の徴候がみられた場合には、病理組織学的検査を行う。投与 2 週間後に遅延毒性や回復性を評価する[4]。

・1 種（通常、げっ歯類)、雌雄両性について行う。

・投与経路は静脈内投与とする。その他の投与経路の場合には、トキシコキネティクス試験を行う。

・遺伝毒性試験は、最終製剤に含まれる化合物および不純物の各々が 100μg を超えない場合には、実施しなくてもよい[5]。何らかの非臨床実験プロセスにおいて遺伝毒性を示唆する情報が得られている場合には、その情報を毒性試験結果に含める。

・被験薬物の局所刺激性の検討は、投与量が微量であることから、推奨されない。新規の静脈内投与用の媒体が使用される場合は、その媒体の局所刺激性を評価すべきである。

---

[2]右の FDA ガイダンスでも、イメージング剤については（薬効発現量ではなく）重量の基準を適用、とある。U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Admnistration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 12 January 2006.

[3] バイオ医薬品については厚生労働省審査管理課通知案 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（案)」（平成 22 年 1 月 8 日）では、バイオテクノロジー医薬品（以下、「バイオ医薬品」）の探索的臨床試験について、「ICH M3 (R2) ガイドラインに記載されている早期探索的臨床試験のためのアプローチは、バイオ医薬品についても適用可能である。」としているが、高分子の場合に重量が微量でも薬効を持つことがありうるため、バイオ医薬品で薬効量を求めない場合の設定方法については今後検討を要する。

[4]げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査用には全群について 10 例/性/群、投与後 14 日目の検査では選択された群について 5 例/性が供試される。非げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査には全群について 3 例/性/群、14 日目の検査では検査を行う群について 2 例/性が供試される。

[5] Mueller L, Mauthe RJ, Rilley CM, Andino MM, De Antonis D, Beels C, DeGeorge J, et al. A rationale for determining testing and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicicol Pharmacol*. 44(2006) 198-211. では、遺伝毒性不純物の許容 1 日摂取量を、1 か月継続して投与した場合を想定して 120μg としている。この数値は 100 万人に 1 人以下のがん患者の増加率というリスクをもとに計算されている。

２．３．ヒト反復投与の要件となる毒性試験

ヒト反復投与の要件となる毒性試験は、以下のように行う。

・単位体重あたり臨床投与量の 100 倍以上となる用量で、臨床投与方法に準じる反復投与毒性試験として実施する。投与翌日に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検を行い、毒性の徴候がみられた場合には、病理組織学的検査を行う。投与 2 週間後に遅延毒性や回復性を評価する。

・遺伝毒性については、1 回の投与における化合物および不純物の各々が各回 100μg、総投与量において 500μg を超えない場合には、実施しなくてよい。何らかの非臨床実験プロセスにおいて遺伝毒性を示唆する情報が得られている場合には、その情報を毒性試験結果に含める。

・その他の要件は単回投与の要件に同じ。

２．４．マイクロドーズ用量を超える場合

マイクロドーズ用量を超える PET 薬剤については、M3 通知の「探索的臨床試験」として定義される用量を超えることは想定されないため、同通知を準用して、以下のような非臨床安全性試験を要件とする。

・げっ歯類および非げっ歯類（ウサギを除く）による拡張型単回投与毒性試験または 2 週間反復投与毒性試験。

・投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路。血液学、血液生化学、剖検及び組織病理学データが含まれること。

・この条件では、最高用量は、MTD、MFD、又は限界量[6]とする。

・安全性薬理試験コアバッテリー

・Ames 試験（Ames 試験が不適当な場合はその他の代替試験）[7]。

３．被ばく線量の推定

ヒトにおける内部被ばく線量の推定は、動物実験データに基づき、MIRD 法（米国核医学会の Medical Internal Radiation Dose Committee による方法）などの確立した手法に基づき計算する[8]。

被ばく線量について他施設で得られた臨床データがある場合には、その信頼性を評価した上で適切ならば結果に利用する。

---

[6] M3 通知第 1.5 節を参照。

[7] 遺伝毒性試験のデザインと用量設定については平成 10 年 7 月 9 日医薬審第 554 号「遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」について を参照。

[8] 算出された線量の評価に関する考え方は、日本核医学会放射線防護委員会で作成した「生物医学研究志願者の放射線防護に関する提言」を参照されたい。

添付資料：非臨床試験の信頼性確保のための考え方

試験データの信頼性保証の仕組みは、試験結果の再現性の確保と、試験結果が化合物の人体への投与の前提条件とされる場合の被験者の安全性の確保のために必要であり、これにより試験データの意図的な改ざんや恣意的な偏りを排除する。

このため、以下に示す考え方を参考にして、信頼性保証の仕組みを設けることとする。他機関で行われた試験結果については、他機関における信頼性保証の仕組みを確認する、査読を経た学術論文に基づく等、データの特性と重要性に応じて信頼性確保の方法を検討する。

なお、他の法令・規則等による信頼性保証の枠組みの中で行われる試験については適用規則に従うことが前提である。

１．試験計画書

試験の実施に際しては以下を明記した計画書を作成し、承認を得る[9]。

・試験名、作成日および改訂日、試験の目的、実施期間、被験物質、使用動物等、試験方法の概要、責任者、実施体制、記録の保存方法と保存期間

２．標準操作手順書

異なる試験に共通の作業手順については、標準操作手順書（standard operating procedure：SOP）を作成する。

３．被験物質

被験物質については、製造者、入手日、ロット番号、試験検査結果の記録を作成する。

４．使用動物、試料等

実験に使用した動物、試料等の入手に関する記録を保管する。実験動物は、安全性試験に標準的に供される系統を用いることが望ましい。

５．使用機器

データの収集、測定、解析等に使用する機器については、テスト、校正、標準化のうち必要なものを適切に実施する。

６．信頼性保証部門

[9] 承認を与える者は、実施機関または部門の長、関係する委員会など、実施機関の規則または慣例で定められた許可・承認権限者。動物実験等、国の法令・指針等が適用される場合にはこれに適合していなければならない。

以下のことを行う信頼性保証部門（又は担当者）を設ける。

・試験実施前に計画書の内容を信頼性保証の観点から点検する。
・必要に応じて試験実施中にモニタリング、勧告を行う。
・試験結果の報告書の作成作業を信頼性保証の観点から点検、最終版を確認する。

７．報告書

試験結果についての報告書を作成し、試験の実施について承認を与えた者に提出する。

８．データの記録と保管

個々の実験において得られた観察、測定結果、実施記録を生データとして正確に記録し、偏りなく収集し、保管する。データに修正を加えた場合には、修正者、日付を記載する。

９．逸脱等の記録と報告

試験において予期しない事項、計画書・手順書からの逸脱等を認めた者は、試験責任者に報告し、記録する。

１０．記録の保管

試験データに関する記録を保管する。保管の期間については、法令・規則等で定められた事項についてはこれに従い、法令・規則の定めのないものには計画書の記載に従う。

１１．外部機関への依頼

外部機関に試験を委託する場合には、以下のように行う。

・委託の取り決めには以下を含む：委託する試験検査の内容、必要な技術を保有していることの確認法、検体の送付・受領確認・輸送中の保管状態の確認法、依頼内容の確実な実施（再委託の禁止、検査方法の変更時に委託者が承認すること等を含む)、委託元の品質保証部門担当者が委託先の品質保証状況を確認すること
・試験結果の報告書には以下を含む：報告日、依頼日、委託元の施設名および担当者名、検体授受の記録、適用基準、試験検査項目、試験検査年月日（必要な SOP の名称等含む)、試験検査実施者の氏名、試験検査結果

参考

・医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令．平成九年三月二十六日厚生省令第二十一号.
・日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会・日本 QA 研究会．効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引き.
・OECD (1997a): Organization for Economic Co-operation and Development (OECD),

OECD Series on Principle of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, No.1 (Revised): OECD Principles of Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM(98)17.

Ⅲ．臨床評価基準

１．基本的考え方

本臨床評価基準では、PET薬剤について、その臨床適応を疾患診断及び疾患名を特定しない機能評価による診断の両側面からとらえて臨床適応を明確にするとともに、その臨床評価の各段階について、それぞれの段階における目的、試験デザイン、実施項目等について概説する。

本基準は、日本核医学会として、PET薬剤の臨床開発の段階を明らかにし、臨床試験デザインを検討する際の参考となる情報を提供することを目指して作成したものであって、ここに記載された基準の遵守を要求するものではない。主として「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われる臨床研究を想定しているが、科学的なエビデンスを生成する手順と段階を示すものであるため、多くの部分は薬事法上の治験においても該当する。

本基準では、臨床開発の段階を、探索段階と検証段階とに分類し、探索段階をPhaseⅠ、Ⅱと区分、検証段階をPhaseⅢとする。1つのPhase におけるプロトコル数は1つのことも複数のこともあり、逆に複数のPhaseを組み合わせた1つのプロトコルをデザインすることもできる。他の施設や国外で得られたデータに基づいて、あるPhaseやプロトコルにおける特定の項目を除外することも可能である。

いずれの場合にも、当該プロトコルの実施にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」その他、本基準以外の適用される規則等に従って実施されなければならない。また、日本核医学会をはじめ諸学会が定めている他の関係する基準やガイドラインも十分尊重されるべきである。

２．PET 薬剤の臨床適応

２．１．臨床適応の考え方

PET 薬剤の臨床適応は、以下のような類型に分類できる。これらは順位や順序を示すものではなく、また同一の薬剤に複数の適応が与えられる場合もある。

２．１．１．疾患の検出または評価（疾患診断用薬）

特定の疾患や病態の検出または評価、および局在診断を目的とする場合。

２．１．２．生理学的、生化学的評価（機能診断用薬）

組織、器官、身体部位の正常な生化学的、生理学的、分子生物学的機能の低下または亢進の検出を目的とする場合。これらの機能の障害が複数の疾患や病態に共通して見られるような場合には、その機能を評価することを目的とし、何らかの特定の疾患や病態の診断を意味するものではない。すなわちバイオマーカーを検出又は評価する考え方である。

２．１．３．患者の診療方針決定（患者選択用薬）

患者の診断または治療方針の選択という適応を目的とする場合。一定の臨床状況において使用された場合に、症状改善や転帰の予測、ある特定の治療薬への反応性に関する情報（ある特定の受容体の存在等）の付与が期待される。より侵襲的な診断の実施の適否の意思決定のための情報が得られることもある。疾患診断、機能診断のいずれも、この適応に応用できる可能性がある。

２．１．４．その他の目的（複合的イメージング薬）

上記分類に当てはまらない、あるいは複数の適応を目的とする場合。

２．２．試験デザインの特徴

上述の A～D の各種臨床適応についての臨床試験のデザインには、以下のような特徴が考えられる。

２．２．１．疾患診断用薬の試験デザイン

特定の疾患や病態の検出または評価、および局在診断を目的とする場合の臨床試験計画においては、対象者の適格基準を明確に定義し、撮像の条件を統一し、画像の評価・解析の手法を定義しておく。

対象者中の当該疾患患者の割合（検査前確率）に影響する因子としては、①重症度、

②疾患が疑われる患者、既に臨床的に診断がついている患者の割合、③利用可能な確定診断方法、が挙げられる。

診断性能の評価は、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・正診率などの統計量、ROC 曲線などを用い、さらに既存の標準的な診断方法との比較により評価することが望ましい。が、分析感度（assay sensitivity＝既存の方法と新しい方法との有意差を検出する力）によって、得られる診断性能の確からしさが異なることも考慮すべきである。適切に管理された症例集積研究、症例報告によって診断学的な意義を示すことも有用である。特に、標準的な方法が明確でない、または存在しない場合には、これらの情報がより重要となる。

２．２．２．機能診断用薬の試験デザイン

機能診断用薬の探索的臨床試験では、標的とする機能に関わる生化学的・生理学的・分子生物学的な評価項目について検討を行う。

診断性能の評価は、疾患診断用薬の場合と同様、既存の標準的な診断方法との比較において、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・正診率などの統計量、ROC 曲線などによって評価する。

検証的臨床試験では、疾患診断を適応とする場合と比べて小規模で、且つ、少数の症例で機能診断の検証が達成できることがある。

得られる結果は対象者のプロフィルによって影響を受けるため、検査前確率を評価しておく。標的とする生化学的・生理学的・分子生物学的機能の描出の証明を得ることが必要である。

２．２．３．患者選択用薬の試験デザイン

探索的臨床試験においては、疾患診断または機能診断によって得られる所見と患者の診断または治療方針の選択との関連性を十分に検討しておくべきである。

検証的臨床試験においては、PETによる機能検査の結果に基いて診療方針を選ぶという事前に決定したアルゴリズムに従って行う治療群と、検査を行わず標準とされる現行の治療を行う治療群とを比較するランダム化試験を行ってもよい。また標準的治療に基づいた回復率、生存率、反応率などの患者転帰に関する既存のデータを収集し比較してもよい。新しい患者選択用薬の使用によって、現行のアルゴリズムに従う治療法に比べて、より良い診断または治療効果へつながるという仮説を検証できることが望ましい。

２．２．４．複合的イメージング薬の場合

目的に応じて上に述べた点を考慮してデザインする。

たとえば疾患や病態の形態と機能の両面が、イメージングで同時に評価されることがありうる。このような場合には、臨床試験において、形態と機能の両面を評価する複合

的イメージング薬としての有効性を評価することが重要である。

機能診断用薬あるいは患者選択用薬として開発をスタートし、後に疾患診断用薬としての適応をも目的とする段階的開発方法もありうる。機能診断あるいは患者選択を適応とする有効性が実証された後に、疾患診断を適応として開発する場合には、治療薬の臨床試験に組み込んで、多数の被験者をもとに拡大臨床試験を実施し、疾患を診断する性能とその臨床的意義を証明する方法もありうる。

３．PET 薬剤の臨床試験デザイン

３．１．探索的臨床試験：Phase I

３．１．１．目的

Phase I では、薬剤の安全性、薬物動態及び吸収線量の評価を主目的とする。加えて、有効性の予備的なエビデンスとして、分子イメージングの最適撮像条件の探索などを副次的目的に加えることもできる。

３．１．２．対象者

原則として、健康な成人男性を対象とする。Phase I で未成年者、女性、患者、その他の特殊な集団を対象とする場合は、その必要性、リスクとベネフィットの比較考量に基づく妥当性を論証できなければならない。たとえば、評価する薬剤の使用ががん患者に特定される場合など、ある特定の集団に対してのみ投与が想定される場合は、その特定集団を対象とすることができる場合がある。

また、健常者を正常コントロールとし、患者その他の特定の集団における組織・臓器集積性、用量、放射能量、または投与方法が画像収集、安全性、有効性に与える影響について探索する試験も、正当な科学的論拠があれば Phase　I における副次的目的として評価することも可能である。

A. 対象者登録前の確認事項

・問診等・理学的検査：年齢、性別、身長、体重、脈拍、血圧、体温、既往歴・病歴・アレルギー等、自他覚症状、PS（ECOG）

・血液一般、血液生化学、凝固・線溶系、尿検査（定性）、生理機能検査

B 対象者選択基準（例）

① PS（ECOG　Performance status）が 0 または 1

② 年齢、性別、既往歴、家族歴等の基準。患者の場合は、さらに臨床診断、類型、ステージ、重症度、治療歴、等の規定

③ PET 薬剤や目的に応じて主要臓器機能が十分保持されている被験者を対象とする
［例］
・好中球数　1,500 /mm^3 以上
・血小板数　75,000 /mm^3 以上
・ヘモグロビン　9.0 g/dL 以上
・AST および ALT　100 IU/L 以下
・総ビリルビン　1.5 mg/dL 以下
・結成クレアチニン　1.5mg/dL 以下
・心電図　正常もしくは治療を要しない程度の変化
・心エコー　左心%駆出率　60%以上

C. 除外基準（例）
①重篤な薬剤過敏症の既往歴がある
②虚血性心疾患（狭心症、あるいは心筋梗塞）、心筋症、うっ血性心不全の合併、あるいは既往歴がある。薬物でコントロール不良な不整脈がある。
③活動性の感染症を合併している。間質性肺炎又は肺線維症である。
④コントロール不良の糖尿病、またはインスリン治療中である。
⑤同時性重複がんを有する。
⑥妊娠、又は授乳中、妊娠している可能性またはその意思がある。
⑦精神病、又は精神症状により治療が困難である。
⑧主治医や研究実施責任者により本臨床試験の対象として不適格と判断される。

３．１．３．試験デザイン

３．１．３．１．用法・用量
被験者の不要な被ばくを避けるために、単一用量（放射能量）、単回投与で実施することを基本とする。非臨床試験の毒性試験成績及び非臨床試験より推定されるヒトでの吸収線量に基づき、また、同一核種を用いた既承認放射性医薬品の投与量、吸収線量を参考として、安全で有効と想定される適切な第一義的適切用量を選択する。
Phase I の結果から得られた投与量（放射能量）を[第一義的適切用量]と定める。

３．１．３．２．安全性と薬物動態および被ばく線量の評価
以下の項目は基本的な安全性評価項目としてプロトコルに含むことを推奨する。
・血液一般：（例）白血球数、好中球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数
・血液生化学血液生化学：（例）総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、

BUN、Cr、ALP、LDH、Na、K、Cl
・凝固・線溶系：（例）フィブリノーゲン、FDP、PT、APTT
・尿検査：（例）　定性　蛋白、糖、潜血反応
・生理機能検査：（例）安静時１２誘導心電図、胸部単純 X 線
・有害事象・副作用の評価
・その他の重大な検討事項

また、以下の項目は、薬物動態と被ばく線量の評価のためにプロトコルに含むことを推奨する。

・放射能の血中濃度と尿中排泄量、それらの時間経過
・有効成分（血中未変化体）の血中濃度と時間経過
・全身臓器への放射能集積量と時間経過

安全性の評価は投与前後に問診、診察、およびこれらの検査を行い、報告された自覚症状、他覚的所見及び検査所見より有害事象を収集し（CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0）、被検薬剤の安全性を評価する。

非臨床検査成績や先行する臨床試験成績等を参考にして、必要な場合は、検査項目を追加あるいは削減して差し支えない。

問診等の実施時期、回数、観察期間は、予想される薬剤の作用機序や薬剤特性を考慮して適宜設定する。

一般的な検査・観察項目は適宜実施する。

例）対象者登録前 28 日以内：問診等・理学的検査
対象者登録前 14 日以内：血液一般、血液生化学、凝固・線溶系、尿検査（定性）、生理機能検査
薬剤投与当日、投与前と後：　血液一般、血液生化学、問診等・理学的検査
薬剤投与 2 日後：血液一般、血液生化学、尿検査（定性）、自他覚症状（CTCAE）

薬物動態の評価のためには、放射能の血中濃度を経時的に測定し、さらに血中の有効成分（未変化体）や標識代謝物の割合を評価して、有効成分の血中濃度－時間曲線下面積（AUC）、クリアランス、分布容積、半減期等の薬物動態パラメータを求め、被検薬剤（有効成分）の薬物動態学的プロファイルを明らかにする。また、必要に応じて尿中排泄、糞便中排泄を測定する。

被ばく線量の評価のためには、PET カメラ等を用いて全身臓器への放射能集積を経時的に測定し、MIRD 法を用いて各臓器の吸収線量と（全身の）実効線量を計算する。

これらについても、先行する臨床試験の成績等を参考にして、適宜追加あるいは削減

させて差し支えない。

３．１．３．３．有効性の探索的評価

以下の項目は最適撮像条件の探索において重要なので、そのために必要なデータ収集を評価項目としてプロトコルに含むことができる

・標的とする組織・臓器への集積性

・定量法の確立

・用法用量の決定（投与方法（ボーラス注射か持続投与かなど）、マスドーズを含む）

・画像収集の方法とタイミングの最適化

・画像の評価・解析方法と評価基準の構築

３．２．探索的臨床試験：PhaseⅡ

３．２．１．目的

探索的臨床試験PhaseⅡの目的としては、安全性データの蓄積と開発コンセプト（有効性）のヒトでの探索、検証的臨床試験に向けた用法・用量の改善、撮像法の最適化、画像評価の方法と診断基準の設定、その他被検薬剤の問題点抽出、があげられる。試験結果の探索的な解析によって、検証的臨床試験PhaseⅢの評価項目、対象患者群、対象患者数、診断基準などを設定することが可能である。探索的臨床試験PhaseⅡは、次の検証的臨床試験Phase Ⅲに進むべきかどうかを決定する段階であり、いかに効率よく手がかりを掴むかが重要である。

３．２．２．対象者

通常は、PhaseⅡでは、予定される対象疾患あるいは病態の患者集団を対象とする。可能である場合は、有効性の予備的エビデンスとするために、対象疾患や病態を持たない集団を対照群として対象に含めることができる。

検証的臨床試験 PhaseⅢの試験デザインを設定するため、PhaseⅢで予定される集団を対象被験者として、診断性能を推定する。しかし、対象被験者に診断が未確定である症例（例えば、臨床症状等から予定される対象疾患を疑う段階）を予定している場合は、PhaseⅡで同様の被験者集団を対象とすることは困難な場合がある。この場合、予定される対象疾患において、診断すべき部位や機能の異常があること、又は、異常がないことが他の診断方法（組織診断、画像診断、追跡調査）などで確認できる集団を対象として診断能を推定し、PhaseⅢにおける試験デザインの根拠とすることが可能である。

３．２．３．試験デザイン

３．２．３．１．用法・用量

PET の画質は、標的や臓器に集積した放射性同位元素から放出される光子又は陽電子数に依存するため、収集データ量（収集カウント）を変えて作成した画像を評価することで、実際に複数の投与放射能量を用いることなく投与放射能量と画質や診断性能の関連性評価が可能である。

第Ⅰ相試験の結果得られた投与量(放射能量)を「第一義的適切用量」と定める。まず、第一義的適切用量を投与して、既存の核医学診療で用いられている最長時間で、画像データを収集する（収集カウント $_{MAX}$)。この収集カウント $_{MAX}$ について、任意の時間で収集データを複数抽出し、画質が損なわれない適切な収集カウントと収集カウント $_{MAX}$ との比と第一義的適切用量とから、最も適切な投与量を算出する。

探索的臨床試験 PhaseⅡにおける用法・用量の評価では、被検薬剤について、含まれる成分の量や性状、放射能量、放射能のないリガンドや担体の量、specific activity、含まれる放射性同位元素等について、必要に応じて PET 薬剤の基準を調整することを推奨する。

３．２．３．２．安全性

安全性評価は、一般的な評価項目である自覚症状、他覚所見、バイタル検査（血圧、脈はく、体温)、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）を設定し、有害事象を調査する。これまでに被検薬剤に特有と思われる有害事象が発現したことが判明している場合には、当該事象を確認できる検査･観察項目を追加することを検討する。

３．２．３．３．有効性

検証的臨床試験 PhaseⅢのサンプルサイズが設定できるよう、比較対照となる診断技術がある場合はその技術も含めて、被検薬剤の有効性について探索的な評価を行う。有効性評価の指標は、通常、病理所見や臨床転帰又は経過観察所見などの真のスタンダードを基にした診断能（感度、特異度）等を用いることが望ましい。

３．３．検証的臨床試験：PhaseⅢ

３．３．１．目的

検証的臨床試験 PhaseⅢの主要な目的は、先行する試験によって設定・開発された投与法、撮像法、画像評価法あるいは診断基準を確固とすること、被検薬剤の使用が想定される患者集団において有効性を検証すること、及び安全性データを継続して蓄積することであり、それらを通じて、被検薬剤の使用方法を適正化することである。

３．３．２．対象者

対象者は、原則として当該薬の使用が想定される患者集団とする。しかし、将来実際に使用が想定される対象が未確定である場合は、科学的妥当性と実施可能性を十分考慮して、診断すべき部位・機能の異常があること、又は、異常がないことが、他の診断方法で確認されている集団を対象として診断能を検証することが可能である。

３．３．３．試験デザイン

検証的臨床試験 PhaseⅢでは、探索的臨床試験 PhaseⅡの結果に基づき、そこで設定された主な仮説の確認、その有効性と安全性の実証、患者集団における使用方法および撮像方法の検証が含まれることが望ましい。試験のデザインには、例えば、用量、撮像方法および撮像時期、患者群、エンドポイントが含まれることが望ましい。臨床試験の主要エンドポイントに臨床的に有用な画像の解釈を組み込むことが望ましい。画像所見の臨床的意義が明確である場合には、客観的な画像所見を主要エンドポイントに組み込むことが可能である。しかし、画像所見の臨床的意義が明瞭にならない場合、画像所見はイメージングの副次的エンドポイントとすることが望ましい。

これら試験デザインは、薬剤の性質とそれぞれのデザインの利点と限界を考慮して決定する。

３．３．３．１．用法・用量

探索的臨床試験 PhaseⅡで有効性と安全性が確認された用法･用量を用いる。

３．３．３．２．安全性

探索的臨床試験 PhaseⅡに準じる。一般的な評価項目やこれまでに判明した被検薬剤特有と思われる有害事象がある場合には、それを確認できる検査･観察項目についてのデータを蓄積する。

３．３．３．３．有効性

探索的臨床試験 PhaseⅡで得られた知見に基づく有効性の仮説を検証する。可能な限り第三者による画像評価（盲検化）を実施し、その結果に基づく指標を有効性の主要な評価項目とする。

３．３．３．４．比較対照

被検薬剤と同種の情報を与える既存の診断技術が存在し、当該技術の改良又は当該技術との置き換えを目指す場合には、当該技術との比較試験を行う必要がある。比較試験のデザインとしては、個体内比較試験及び並行群間比較試験がある。

４．臨床的評価におけるその他の考察

以下の節では、PET 薬剤の臨床試験における有効性の評価において考慮すべき事項について述べる。以下に記載される事項は推奨する考え方を示すものである。

４．１．被験者の選択と症例数

有効性試験の対象となる被験者は、その画像診断薬の使用が意図されている集団を代表するものであるようにすることが望ましい。さらに、プロトコルと試験報告書には、選択バイアス（典型例ばかりが対象となるなど）の可能性を検討し易くするために、試験の参加者として患者を選択した方法（例えば、連続的被験者登録、無作為抽出など）や重症度･類型などのプロフィルについて記述することを推奨する。これは、被検薬と同様の診断目的をもつ他の検査結果に基づいて被験者を登録する場合には特に必要である。

有効性試験における症例数は、帰無仮説と対立仮説を設定し、本来無効である薬剤を誤って有効であると判断するエラー（αエラー）を0.05-0.1、本来有効である薬剤を誤って無効であると判断するエラー（βエラー）を0.1-0.2というように仮定して、必要症例数を設定する。

一般に、抗がん剤など治療薬では必要症例数はPhase Ⅰ では15－30人、PhaseⅡでは100人未満、PhaseⅢでは100人から数千人と設定されることが多い。しかしながら、PET薬剤は通常、検査の時に単回で微量（マイクロドーズ用量）が投与されるのみであるという特徴を考慮して、PET薬剤のPhase Ⅰ 試験では治療薬のPhase Ⅰで行われるdose escalationを行う必要はないとの考え方もある。その場合、PET薬剤のPhase Ⅰの症例数の目安として、治療薬におけるdose escalation試験での一用量あたりの症例数である3-6例を行えばよい、との提案もある。

４．２．画像撮像条件の評価

関連する画像撮像条件(例えば、薬剤投与から撮像までの時間、撮影時間、機器の設定、患者の体位など)を変えることが画質や再現性に与える影響を、そうした条件の変更によって発生する問題も含めて、製剤開発の早い段階で評価しておくことが望ましい。その後の有効性試験では、こうした使用条件の妥当性を立証し、場合によっては修正することが望ましい。

４．３．画像評価の方法と基準

画像評価の方法と基準（画像解釈の基準も含む）は、製剤開発の早い段階で評価しておくことが望ましい。その後、臨床使用で予定される方法と基準を採用して、第Ⅲ相有効性試験で実証することが望ましい。例えば、解析のための関心領域の選択方法などは、

早い段階の臨床試験で比較することが望ましい。同様に、画像の客観的な特徴（例えば、病変の明瞭性、相対的放射能濃度の測定値など）のどれがもっとも有効な指標となるか、たとえば腫瘤の良・悪性の鑑別といった画像解釈の際にもっとも有用であるかを、製剤開発の早い段階で評価することもある。

画像評価のためのこうした方法および基準のうちもっとも適切なものを、第Ⅲ相有効性試験のプロトコルの中に組み込むことが望ましい。

さらに、以下の項目を固定してから、有効性試験の被験者の登録を開始することが望ましい。

- 将来の臨床使用適応
- 有効性試験のプロトコル
- 臨床試験薬概要書
- 臨床試験担当医師用の症例報告書様式（CRF）
- 画像の盲検化評価の計画
- 盲検読影者用の症例報告書様式（CRF）
- 統計解析の計画
- 臨床試験実施施設での画像評価の方法（もし行うなら）と、その評価を当該患者の診療に使う方法（もし使うならば）

統計解析については、主要な有効性試験のそれぞれについて総合的な統計解析計画を提出することが望ましい。この統計解析計画は試験プロトコルの一部とし、盲検化した画像評価の計画が含まれており、統計解析計画がプロトコル上に規定されてから画像の収集を開始することが望ましい。

４．３．１．画像評価

PET 薬剤の画像については、「客観的画像所見」、「画像解釈」、および、「主観的画像所見」により評価する。被検薬剤の適応や臨床現場で想定される利用法を勘案し、臨床試験の目的に応じて、これら所見は「主要評価項目」や「副次的評価項目」として用いることができる。

客観的画像所見とは、ターゲット／バックグラウンド比、摂取率、または、病変の大きさ・数等のように、客観的に数値で測定できる画像所見や、、視覚によって定性的に得られる客観的所見をいう。客観的画像所見から臨床的意義が明らかである場合は、その所見を検証的臨床試験の「主要評価項目」とすることが可能であるが、更なる解釈が必要な場合は、「副次的評価項目」にすることが望ましい。

画像解釈とは、病変の有無、病変の性状（良性／悪性、虚血の程度等）など、客観的画像所見に基づいて、臨床的に判断されるものをいう。画像解釈は、それ自体が臨床

的意義を持つものであり、検証的試験の「主要評価項目」として取り入れることができる。

主観的画像所見とは、評価者の経験などから感じ取れる画像所見や診断の確信度をいう。検証的試験の「副次評価項目」として取り入れることができる。

４．３．１．１．客観的画像所見の評価

本ガイダンスにおいては、「客観的な画像所見」とは、視覚的に認知できる、または機器（コンピュータ）を用いて測定できる画像の特徴のことである。客観的な画像所見の例としては、信号対雑音比、描出の程度、不透明性の範囲、病変の大きさ・数・放射能濃度などがある。

客観的な画像所見は、連続値（例えば、腫瘤の直径など)、順序値（例えば、明らかに増加、おそらく増加、増加も減少もない、おそらく減少、明らかに減少など)、二項値（例えば、あり、なしで分類できる特徴など）といった尺度で得られる。定性的またはスコアなど半定量的尺度に関しては、その基準（たとえば、縦隔より強く肝臓より低ければ中等度、それ以上なら高度）を示す必要がある。また、定量測定では、ROI（関心領域）の設定方法、病変の大きさの測定方法等、画像所見の測定値に影響しうる要因を予め規定しておく必要がある。

PET 薬剤は、客観的な画像所見によって望む効果を示そうとするものである。画像におけるそのような所見の特徴と位置付けについては、有効性の実証を目的とした臨床試験の画像評価の中ですべて記述することが望ましい。さらに、その記述には、目的とする望ましい所見だけでなく、意図しない望ましくない所見についての情報も含めることが望ましい。例えば、腫瘍のイメージングを目的とした PET 薬剤が肝臓にも集積することがあり、そのために腫瘍の一部の描出が曖昧になることがある。

可能ならば、機器を用いた画像の定量的分析だけでなく、視覚的な画像の定性的評価も行うことが望ましい場合が多い。機器を用いた定量的な画像分析は、例えば臨床現場で想定されていないか不可能の場合には、実際的な意味でそれ単独では画像診断薬の有効性の実証としては不十分だからである。

４．３．１．２．画像の解釈

本ガイダンスにおいては、「画像の解釈」とは、客観的な画像所見に基づく説明または意味づけのことである。画像所見の解釈は、画像から得られる客観的で定量的および/または定性的な情報によって支持されることが望ましい。例えば、腫瘍組織が画像上では炎症、壊死、もしくは正常に見えるという解釈は、PET 薬剤の腫瘍における局在分布や広がり（例えば、増加、正常、減少、消失、など)、その局在分布の経時的変化、運動や食事、薬剤負荷によってこれらの特徴が影響を受ける様子などの、客観的な画像所見に支持される。

４．４．試験におけるエンドポイント

PET 薬剤は、機能的、生理学的または生化学的な評価；疾患や病態の検出または評価；患者の診断や治療における方針決定；これらの複合またはその他の適応、を目的に開発される。主要エンドポイント（反応変数）は、その適応の臨床的有用性に関連したものでなければならない。

臨床的に有用な画像の解釈は、臨床試験の主要エンドポイントに組み込むことが可能である。

４．４．１．エンドポイントとしての客観的な画像所見

特定の客観的な画像所見の臨床的意義が明確で明らかである場合には、客観的な画像所見を主要エンドポイントに組み込むことが可能である。

しかし、場合によっては、特定の客観的な画像所見の臨床的意義が、さらなる解釈を加えないと容易には明瞭にならない場合がある。そうした場合、その客観的な画像所見はイメージングの副次的エンドポイントとすることが望ましい。

４．４．２．エンドポイントとしての主観的な画像評価

本ガイダンスにおいては、「主観的な画像評価」とは、読影者が感じ取る印象やそれに基づく判断のことである。こうした評価は明白であっても客観的に把握できないものをいう。

主観的な画像評価は、その評価の客観的な根拠が理解しやすいように、客観的な画像所見と直結されていることが望まれる。主観的な画像評価は、妥当性の検証と再現が難しい場合があり、そうした評価に大きなバイアスが入る可能性を除外することができない場合がある。したがって、主観的な画像評価は、イメージングの主要なエンドポイントとして用いるべきでない。

４．４．３．エンドポイントとしての臨床転帰

症状、臓器機能や QOL、生存率などといった臨床転帰は、臨床的有用性を測るもっとも直接的な方法である。臨床転帰は、画像診断薬の試験において主要エンドポイントとすることができる。例えば、結腸癌患者の治療方針の選択を適応として意図された PET 薬剤の試験の主要エンドポイントは、症状、QOL、あるいは生存率の変化を測定する反応変数となるだろう。

４．５．症例報告書様式（CRF）

PET 薬剤を含めた画像診断薬の試験における症例報告書様式（CRF）には、担当医師が記録する観察や評価の項目をあらかじめ定めることが望ましい。CRF には、通常

の臨床試験で記入されるデータ（選択/除外基準、安全性の所見、有効性の所見など）に加えて、画像診断薬については検査担当医師による次の情報が含まれることが望ましい。

- 試験に用いた PET 薬剤の放射能投与量、および品質に関する特記事項（比放射能など、もしあれば)。
- 撮像装置などの機器の品質管理事項（例えば、点検日や校正結果)。
- PET 検査における画像収集方法、再構成条件、出力方法、表示条件、保管の方法。

これらのデータは将来当該 PET 薬剤の臨床使用ガイドラインを作成するにあたって重要になる場合がある。

４．５．１．画像評価用の症例報告書様式（CRF)

画像評価のための CRF は、客観的な画像所見と、あらゆる所見の部位と解釈を記入するなど、イメージングのエンドポイントが得られるようにデザインされていることが望ましい。画像所見の解釈は、画像から得られる客観的な定量的もしくは定性的な情報で支持されていることが望ましい。画像の解釈は、客観的な画像所見の評価とは異なる項目として記録することが望ましい。さらに、画像評価のための CRF の項目は、求められる答えを誘導するようなバイアスを持ち込まずに情報が集められるように、注意深く設計されることが望ましい。将来の臨床使用指針に記載される適応は、CRF の特定の項目と、プロトコルの中であらかじめ記述されたエンドポイントと仮説から明瞭に導かれるものであることが望ましいからである。

４．６．盲検化された画像評価

画像評価は、PET 薬剤による特異的な画像所見が再現性を持って得られることが示されるようにデザインされることが望ましい。第Ⅲ相有効性試験においては、複数の独立した読影者による盲検化された画像評価を実施することが望ましい。

有効性を示すための主要な画像評価として、独立した読影者による「完全盲検化された画像評価」もしくは「転帰を盲検化した画像評価」のいずれかを用いることが望ましい。あるいは、両方の方法を用いることも可能で、その場合は段階的非盲検化によって実施することが可能である。イメージングの主要エンドポイントおよび副次的エンドポイントの両者が、こうした画像評価によって評価されることが望ましい。

次の節で概説する項目の他にも、盲検化画像評価の計画には次の要素を含めることが望ましい。

- プロトコルにおいて、読影者に対して盲検化する項目を明瞭に記述することが望ましい。
- すべてのエンドポイントの意義は、一貫性を持って明確に理解されることが望まし

い。画像の評価と分類の中で用いられる用語は、画像評価計画の中で明確に定義されていることが望ましい。盲検化された読影者は、第Ⅰ相および第Ⅱ相の試験で得られたサンプル画像を用いて、判定方法のトレーニングを受けることができる。

- 画像は、患者を特定できるものを全てマスクしておくことが望ましい。
- 盲検化された読影者は、画像の評価を無作為な順序で行うことが望ましい。画像の「無作為化」とは、試験で得られた画像を回収しその画像セットを実現可能なもっとも徹底した程度に無作為な順序で読影者に提示することを言う。

例えば、同じ基準で読影される何種類かの PET 薬剤の画像について、相対的な有効性を確立するために比較する場合(例えば、被検薬を既承認薬剤と比較するなど)には、読影者は、画像セットの中から画像を無作為の順序で評価することが望ましい。

４．６．１．完全盲検化した画像評価

完全盲検化した画像評価の際には、読影者に対して以下のような情報を全く提供しないことが望ましい。

- 真のスタンダード、最終診断、患者の転帰の結果。
- 患者に特異的な情報(例えば、病歴、身体所見、臨床検査の結果、その他の画像検査の結果)。

患者の登録に関する一般的な選択・除外基準や、プロトコルの詳細、画像の解剖学的方向（anatomic orientation）も読影者に開示しないことが望ましい場合がある。

複数の異なる処置で得られた画像を評価する試験において「完全盲検化した画像評価」の際には、読影者に対して、処置の内容を可能な限り開示しないことが望ましい。例えば、2 種類以上の画像診断薬（もしくはある 1 つの画像診断薬の 2 種類以上の用量や投与方法）を比較する試験の中では、盲検化した読影者に対してどのイメージング剤（もしくはどの用量または投与方法）で得られた画像であるかを開示しないことが望ましい。

画像評価の方法が処置によって異なる場合には（例えば、PET 画像のみと PET／CT を比較する場合など)、読影者を処置法について盲検化することができない場合もある。

４．６．２．転帰を盲検化した画像評価

「完全盲検化した画像評価」の場合のように、「転帰を盲検化した画像評価」を行う読影者は、真のスタンダードの評価、最終診断、患者の転帰の結果について知らされていないことが望ましい。

しかし、「転帰を盲検化した画像評価」では、読影者は患者に特異的な情報の特定の

要素（例えば、病歴、身体検査、臨床検査の結果、その他の画像検査の結果など）については知っていてもよい。場合によっては、読影者は患者登録における全体的な選択・除外基準、プロトコルのその他の詳細、画像の解剖学的方向などを知っていてもよい。読影者に提供される情報の特定の要素については、全患者について標準化し、臨床試験プロトコルや統計解析計画、盲検化画像評価計画の中であらかじめ定義されることが望ましい。

異なる処置で得られた画像を比較評価するような試験の場合には、読影者は処置の内容に関して、可能な限り知らされていないことが望ましい。

４．６．３．段階的非盲検化

本ガイダンスにおいては、「段階的非盲検化」は、通常、画像を評価するごとに読影者に与える情報(臨床的情報など)を徐々に増やして読影する方法である。段階的非盲検化は、ルーチン的な臨床現場で起こりうるいろいろな条件のもとでの画像評価を念頭に置いている（例えば、臨床的情報がない時、限られた臨床的情報がある時、十分な情報があるとき、など)。この方法は、試験薬剤が診断アルゴリズムの中でいつ、どのように用いられるべきかを決定する際に用いられる。典型的な「段階的非盲検化」画像評価は、以下の 3 段階の過程で実施することが望ましい。

- まず完全盲検化での画像評価を行う。この評価を記録し、妥当な方法によってデータセットを固定する。固定されたデータセットでは、後に新たな情報が利用できるようになっても、治験担当医師や他の読影者等から追加情報があった場合でも、評価を変更することができないようにする。
- 次に、PET 検査時点での患者と撮像に関する情報を開示して、転帰を盲検化した画像評価を行う。この評価を記録し、データセットを固定する。
- イメージング剤の診断性能を決定するために、上記 2 つの盲検化評価を真のスタンダード（または最終診断や患者の転帰）の評価の結果と比較する。

段階的非盲検化を複雑化すれば、読影者にきめ細かく新たな臨床情報を提供する方式も可能となる。段階的非盲検化が用いられる場合には、プロトコルにおいて各段階で評価すべき仮説を特定することが望ましい。また、有効性の決定の際に、どの段階の画像評価が主要評価となるかを、プロトコルで特定しておくことが望ましい。

４．７．非盲検化画像評価

「非盲検化画像評価」においては、読影者は、真のスタンダードによる患者評価、最終診断、患者の転帰などの結果を知っている。さらに盲検化されていない読影者は、患者に特異的な情報（病歴、身体検査、臨床検査の結果、その他の画像検査の結果など)、複数の処置で得られる画像を評価する場合の処置（無処置も含む）の内容、患者登録の

際の選択・除外基準、プロトコルのその他の詳細、画像の解剖学的配置について知っている。

非盲検化画像評価は、完全盲検化した画像評価や、転帰について盲検化した画像評価の結果と一致していることを示すために用いることができる。これらの盲検化画像評価と非盲検化画像評価は、結果の比較が可能なように同一のエンドポイントを用いることが望ましい。しかし、非盲検化画像評価は有効性の証明における主要画像評価としては用いないことが望ましい。盲検化されない読影者は、新たな情報を得ることがあり、こうした追加情報によって、読影者の診断的評価が変化したり、その読影者による画像評価が攪乱され、バイアスがもたらされたりする可能性がある。

４．８．独立した画像評価

一つの事象を知っていても、もう一つの事象について何も言うことができないとき、その 2 つの事象は独立であるという。したがって、本ガイダンスにおいては、「独立した読影者」とは、他の読影者の所見（他の盲検化された読影者や撮像担当医師等の所見も含む）について何も知らず、他の読影者の所見によって影響を受けない読影者同士のことである。盲検化された読影者の評価を独立に保つために、盲検化されたそれぞれの読影者の評価は、評価が得られたら、別の種類の画像評価が行われるよりも前に、すぐにデータセットに入れて固定することが望ましい。

４．９．コンセンサス画像評価

本ガイダンスにおいては、「コンセンサス画像評価（コンセンサス読影)」とは、複数の読影者が相談しながら一緒に画像を評価するために集合して行う画像評価のことである。コンセンサス画像評価は、個々の読影者の読影が完了して固定された後に実施する。コンセンサス読影では、読影者は互いに独立ではないと考えられ、それゆえにその種の読影は画像診断薬の有効性を示す主要画像評価としては用いないことが望ましい。コンセンサス読影は複数の読影者によって実施されるが、実際には単独の画像読影とみなすべきであり、盲検化された複数の独立した読影者による画像評価に代わるものではない。

個々の盲検化評価と同じように、コンセンサス読影は、一度評価が得られたら、その後に別の盲検化読影が実行される前に固定することが望ましい。

４．１０．同一読影者による反復的画像評価

読影者が同じ画像を複数回（段階的非盲検化のように、あるいは、読影が読影者内変動を評価するようにデザインされている場合のように）評価する試験においては、その複数回の読影は可能な限り互いに独立して行うことが望ましい。これは、思い出しバイアスを最小限にするためである。さらに、読影者は可能な限りそれまでの自身の読影所

見について知らされておらず、自分自身の以前の所見によって影響を受けないことが望ましい。

同一読影者による反復的画像評価 2 つの異なる画像評価を行うためには、症例報告書様式（CRF）の異なるページを用い、それぞれの画像評価は、以前の結果を思い出したり参照にしたりすることを低減させるために、読影の時間間隔を十分にとることが望ましい。

４．１１．施設外と施設内での画像評価

本ガイダンスにおいては、「施設外での画像評価」は、試験の実施に全く関係のない場所で、患者・検査担当医師・試験に関係するその他の者と全く接触のない読影者によって行われるものである。第Ⅲ相試験では、限られた数の場所（一箇所集中が望ましい）での施設外の画像評価を行うことが望ましい。このような施設外での評価においては、通常、盲検化画像評価の統一性を損ねる可能性のある要因を制御しやすく、盲検化された読影者がその他の画像評価とは独立して画像評価を実施することを保証しやすい。

本ガイダンスにおいては、「施設内での画像評価」とは、プロトコルの実施や患者の管理に関わった検査担当医師が行う画像評価のことである。この用語は、試験の実施に関係のある場所で行われる盲検化画像評価のことも指す。施設内の検査担当医師は、臨床試験プロトコルの中にはあらかじめ定められていなかった患者に関する追加情報を得ることがある。こうした追加情報は、検査担当医師の診断的評価を変化させたり、検査担当医師による画像評価を撹乱したりバイアスをもたらす可能性がある。したがって、施設内での画像評価は、通常、有効性を示すための主要画像評価として用いず、盲検化画像評価を支持するもの、とみなすことが望ましい。

しかし、施設内の検査担当医師が、転帰について盲検化した画像評価において患者の最終転帰を知らない場合などは、主要画像評価を実施できる可能性がある。そのような場合、検査担当医師が画像評価の時点で使用可能なすべての臨床情報が明確に特定され、すべて記録されていることが望ましい。また、そうした情報が読影にどの程度の影響を与えるかについて批判的評価を行うことが望ましい。さらに、有効性の所見を支持する独立した盲検化評価も行うことも有効である。

４．１２．読影者内および読影者間の変動の評価

有効性を示すことを目的とする各試験について、少なくとも 2 名の盲検化された読影者（3名以上が望ましい）が画像を評価することが望ましい。複数の読影者が存在することにより、読影の再現性（すなわち読影者内変動）の評価が可能になり、得られた所見の一般化に対してよりよい根拠が与えられる。理想的には、読影者間の一致性が測定できるように、各読影者が、有効性を示すことを目的とした全ての画像、すなわち被検薬の画像と参照画像のすべてを評価することが望ましい。大規模試験では、全ての画像

を読影者全員が見ることは実行不可能な場合があり、適切に選定した部分集合についてそのような複数の読影者による画像評価を行うことが可能である。読影者間の一貫性については、定量的に測定することが望ましい（例えば、κ 統計量など）。

読影者内の変動は、画像診断薬の開発段階で評価することが望ましい。これは、画像の全てもしくは一部について、個々の盲検化読影者が反復して画像評価を行うことで達成できる。

４．１３．プロトコル画像と非プロトコル画像

画像診断薬の臨床試験で得られた画像は、一般的に、プロトコル画像あるいは非プロトコル画像のいずれかとみなされる。

４．１３．１．プロトコル画像

本ガイダンスにおいては、「プロトコル画像」とは、有効性を証明または支持するという目的の下に、プロトコルで特定された方法と条件と時点で得られた画像のことである。有効性の評価は、こうしたプロトコル画像の評価に基づくべきである。また、全てのプロトコル画像（評価対象と決定した画像のみではなく）を、盲検化された読影者によって評価することが望まれる。それには検査の対象患者の画像、対照被験者や健常者の画像が含まれる。さらに、プロトコル画像の評価は、その他の画像、すなわち非プロトコル画像などが読影者にレビューされるまでに完了させておくことが望ましい。

大量の画像や、画像テープ（エコー心電図など）が得られ場合に評価する画像を恣意的に選択することは、選択者のバイアスが入り込む可能性があるので勧められない。

欠測となった画像（または技術的に不適切、解釈不能、結果が確定できない、あるいはそのことに関して判定できないとされた画像）を解析時にどう扱うのかを有効性試験のプロトコルにあらかじめ定めておくことが望ましい。統計解析計画の中に、intention-to-treat の原則に基づきそれを診断の場面に適合させた解析を組み込むことが勧められる（例えば、intention-to-diagnose は診断薬の試験において、その診断薬を用いて撮像されたか否か、また、その画像の質に関わらず組み入れられた全ての被験者をさす）。画像が解析から除外されてしまうには多くの理由があり、患者の脱落、イメージングの技術的問題、プロトコル違反、画像の選択の問題などがある。主要な反応変数の解析において、値の欠損を取り扱うための適切な方法をあらかじめ構築することが望ましい。

４．１３．２．非プロトコル画像

本ガイダンスでは、「非プロトコル画像」とは、上述のプロトコル画像ではない画像を指す。このような画像は、時に探索的な目的で撮像されることがあるが、固定した第Ⅲ相データベースには含まれない。

４．１４．個別の画像評価と組合せ画像評価

個別の画像評価を行っても、組合せた画像評価を行ってはならないわけではなく、その逆も同じである。しかし、もし複数の画像評価が実行されるならば、どの画像評価が主要評価として扱われ、どの画像評価が副次的評価として扱われるかを、プロトコルで特定しておくことが望ましい。

４．１４．１．個別の画像評価

本ガイダンスにおいて、「個別の画像評価」とは、読影者による試験対象画像について、その患者から得られた他の検査画像と可能な範囲で最大限に独立して評価を行うことを指す。個別の画像評価においては、読影者は患者のそれぞれの検査画像を、可能な範囲で最大限に、同じ患者から得られた他のどの検査画像も参照にせず、また思い出すこともなく評価する。

個別の画像評価は、複数の画像を同時に見ることなく、かつ患者群の画像を時間経過順に評価することがないように、無作為の順序で個別に評価される。また、ある一つの条件下（または特定の時期）で得られた検査画像を、無作為の順序で個別に評価した後に、複数の条件下(または異なる時期)で得られた個別の検査画像を無作為の順序で評価することもできる。

以下の例で述べるように、試験の目的が製剤の性能に関する比較である場合には、適切にデザインされた個別の画像評価を実施することが望ましい（例えば、ある画像診断薬の診断性能を他のものと比較するなど)。

例　製剤性能の比較推定

新規の画像診断薬の診断性能が既存薬よりも優れていることを証明するようにデザインされた比較試験では、主要画像解析として適切な個別の画像評価を実施することが望ましい。この場合での試験対象画像は、新規および既存の画像診断薬で得られる画像である。この 2 種類の薬剤は、実際の臨床現場では一緒に使用されることは意図されておらず、それゆえに、この様な場合の画像評価は、新薬で得られる情報が既存薬で得られる情報よりも臨床的･統計的に優位であることを示すことを目的とすることが望ましい。すべての患者において、実現可能な最大限の範囲で、新薬で得られる画像を、既存薬で得られる画像の評価と独立して評価することが望ましい。

希望するならば、副次的な画像解析として、新薬の画像と既存薬の画像の並列（対比）比較を行うことができる。しかし、このような並列比較では新薬の診断性能の評価にバイアスがかかる可能性がある。盲検化読影者は、この並列比較において新薬で得られた画像の中で腫瘤の存在を過大読影する傾向がある可能性がある。同様に、盲検化読影者は、既承認薬で得られた画像に明瞭に出現していない腫瘤は並列評価において新薬で得

られた画像の中で過少読影する傾向がある可能性がある。

通常、画像評価におけるこれらの方法は非劣性を示すためにデザインされた試験にも適用できる。試験に被験者が登録される前に、試験デザインや解析計画について十分検討することが望ましい。

４．１４．２．組合せ画像評価

本ガイダンスにおいては、「組合せ画像評価」とは、異なる条件もしくは、投与時からの異なる経過時間に得られた複数の検査画像を、読影者が同時に評価することを指す。組合せ画像評価は、臨床で PET が用いられる条件に似ていることがある。例えば、ある臨床状況では、投与１時間後の検査と投与２時間後検査の両方が患者に対して行われることがある。その場合、そうした画像の評価は、対比の形で同時に行われることが多い。しかし、上述のように、組合せ画像評価によって、画像評価にバイアスが入り込む可能性が増大する場合がある（例えば、特定の画像所見に対する系統的な過大読影もしくは過小読影など)。

組合せ画像評価は、各患者について画像の組合せセットを作ることで実行できる。続いて、このセットを、無作為な順序で盲検化読影者に提示する。

しかし、この種の読影が行われるときには、組合せのうち少なくとも一つの画像について独立した「個別の画像評価」をさらに行うことが望ましい。個別の画像評価が現在の標準的手技で得られるものであれば、この方法で、「組合せ画像」と現在の標準的手技との差を評価することが可能である。新たな画像診断薬や追加撮像によって画像に情報が付加されることを示すことが目的ならば、組合せ画像からの情報が、個別の画像単独から得られる情報よりも臨床的にも統計的に優れていることを示すことができる。組合せ画像評価と個別の画像評価の結果は、対応のある比較によって統計的に分析することが可能である。

組合せ画像評価と個別の画像評価は、思い出しバイアスを軽減するために、互いに独立して行うことが望ましい。組合せ画像評価および個別の画像評価には、CRF の異なるページを用いること、また組合せ画像評価と個別の画像評価は、過去の結果を参照することなく、時期を変えて実施することが望ましい。

組合せ画像評価と個別の画像評価との間の差を評価したい場合には、組合せ評価の CRF と個別評価の CRF には、差が算出できるように、またバイアスを軽減することができるように、比較判定を要求する質問を使用せずに、同じ項目または同じ質問を含めることが望ましい。

４．１５．真のスタンダード（ゴールドスタンダード)

真のスタンダードは、研究用の画像診断薬によって評価されるのと同じ項目を独立して「正しく」評価する方法を提供する。真のスタンダードは、患者の真の状態もしくは

真の計測値であることが判っている、もしくはそう考えられているものである。真のスタンダードは画像診断薬によって得られた結果が妥当で信頼性のあることを示すために、また検査の要約統計量(例えば、感度、特異度、陽性的中度および陰性的中度など)を求めるために用いられる。次の一般的原則を画像診断薬の第Ⅲ相有効性試験のデザイン、実施、分析の中にあらかじめ組み込んでおくことが望ましい。

画像診断薬によって得られた検査結果は、真のスタンダードによって得られた結果や転帰が開示されていない状態で判定されることが望ましい。

被験者の真の状態(例えば、疾患がある、または、ないなど)は、画像診断薬を使用して得られた検査結果を開示されていない状態で、真のスタンダードによって判定されることが望ましい。

真のスタンダードには、画像診断薬を用いて得られたいかなる結果も要素として含めないことが望ましい（組込みバイアスを避けるため)。しかし、真のスタンダードの一部に、他の撮像モダリティの結果を含めてもよい。

真のスタンダードによる評価は、登録された全ての被験者について計画され、真のスタンダードで評価する被験者の決定は、試験対象の画像診断薬による検査結果の影響を受けないことが望ましい。例えば、被検薬剤で陽性の結果となった患者を(陰性の検査結果となった患者よりも)優先的に真のスタンダードで評価すると、試験の結果は、”partial verification バイアス”に影響される可能性がある。同様に、被検薬剤で陽性の結果となった患者を優先的に真のスタンダードで評価し、陰性の結果となった患者を優先的に厳密性に乏しいスタンダードで評価した場合には、試験の結果は、”differential verification バイアス”に影響される可能性がある。

かなりの割合の被験者が真のスタンダードで評価されない、もしくは、厳密性に乏しいスタンダードで評価されることが予測される場合、登録された被験者について臨床的転帰を評価するのが適切なことがある。

現実的観点から見ると、真実を得ることにおいて被検薬剤より確定的だと考えられる実際的方法で得られるものが、「診断スタンダード」である。例えば、病理組織診断や長期間の臨床転帰は、腫瘤が悪性かどうかを判断する診断スタンダードとして容認できるものである。診断スタンダードは誤差があるかもしれないが、臨床試験の目的からすれば確定的なものと見なされる。しかし真のスタンダードによって疾患の分類を誤ると診断性能の測定値に陽性バイアスや陰性バイアスが入り込む可能性がある（誤分類バイアス)。したがって、臨床試験の適切性を確保するため、真のスタンダードの選択について試験をデザインする際に十分検討することが望ましい。

真のスタンダードを決定した後、真のスタンダードに関して、検査の要約統計量の仮説を決定し、試験プロトコルにあらかじめ組み入れることが望ましい。その仮説および

予測される要約統計量は、そのイメージング剤の使用が意図される臨床状況（例えば、スクリーニング検査、段階的な評価、他のイメージング検査の代替（alternative）あるいは置き換え（replacement）など）を反映したものとすることが望ましい。

４．１６．比較対照群

臨床試験における対照群の選択に関する一般原則は ICH-E10 ガイドライン（臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題．平成 13 年 2 月 27 日医薬審第 136 号.）で示されてされており、これらの原則は診断薬の試験にも適用可能である。

４．１６．１．同様の適応で承認された薬剤またはモダリティとの比較

既承認の薬剤や生物学的製剤、または他の診断モダリティよりも優れたものとして被検薬剤が開発されている場合には、承認されている比較対照と直接的に同時に比較する方法が望ましい。比較には、比較対照と被検薬剤の安全性と有効性の両者の比較を含めることが望ましい。疾患の多様性のために、このような比較は同一患者において実施されることが多い。試験対象の薬剤もしくはモダリティの画像評価は、承認された薬剤もしくはモダリティで得られた画像の結果を開示せずに行うことが望ましい。

試験対象の画像と比較対照の画像（すなわち、新しい方法と古い方法）の両者から得られた情報は、画像同士の比較だけでなく、独立した真のスタンダードと比較することが望ましい。これによって、画像診断薬と比較対照との間にありうる差異が強調され、診断性能の比較評価が可能になる。そのような評価は、例えば、それぞれの診断薬の感度、特異度、陽性的中度および陰性的中度、尤度比、関連する測定値、受信者動作特性（ROC）曲線を比較することで得られる。2 種類の画像診断薬が、同じ患者群において得られた感度と特異度の値が類似していても、互いの一致率が低い場合がある点に注意すること。同様に、2 種類の画像診断薬で、一致率は高いが感度と特異度の値が低い場合がある。ROC 解析において、それぞれの薬剤で得られる全曲線下面積は同等でも、曲線のある範囲での曲線下面積は異なるということがある。同様に、ある診断薬の診断性能が ROC 曲線上のある 1 点において他のものより優れていても、別の点では診断性能が劣っているという場合がある。

既存の画像診断薬または診断モダリティと同じ適応について画像診断薬が開発される場合には、既存の薬剤や診断モダリティに対する直接的な同時比較が勧められる。しかし、特定の適応で既に承認されている画像診断薬があっても、その薬剤を単独で用いた検査が真のスタンダードとして使用できるとは限らない。例えば、ある画像診断薬の所見が、病理組織診断で確認される真の状態と十分に一致することを根拠に既に承認されている場合、開発している画像診断薬の評価の中には、病理組織診断による真の判定も含めることが望ましい。この場合、開発している画像診断薬と既承認薬とを真のスタンダードとしての病理組織診断により直接的かつ同時に評価することによって、2 剤の

性能の差を最もよく示すことができる。

被検薬剤の効果を、他の画像診断薬またはイメージングモダリティと比較する試験においては、試験への登録前に、試験で評価しない薬剤を用いて得られた画像を患者の選択基準以外に用いないことが望ましい。こうした画像は、被検薬剤の性能を決定するために用いるデータベースの中に含めないことが望ましい。このようなベースラインの登録時画像は盲検化されておらず、検査の依頼や管理の意向に基づいているので、選択バイアスを有している。

また、被検薬剤の投与による検査は、疾患の経過が顕著に変化しないと予想される時間枠の中で実施されることが望ましい。これによって、被検薬剤と比較対照薬との公平かつ安定した比較が可能となる。

４．１６．２．非劣性試験

新しい薬剤が対照薬より劣性ではないことを示すために試験をデザインすることができる。一般的にこのような試験における要求は、優位性を示すためにデザインされる試験の要求より厳しい。特に、イメージングの試験は、不適切な対象集団、客観的なイメージングエンドポイントの欠落、真のスタンダードの誤りなどいくつかの理由により分析感度が評価できない可能性がある。さらに、イメージングの試験では薬剤の効果に対する分析感度について過去に根拠がないことが多いため、分析感度の評価の検証が困難であり、また、イメージングを行い、画像を評価することが、有効な治療と有効性が低い治療を区別する試験の能力を低下させなかったということがいつも明確であるとは限らない。これらの問題についてのさらなるガイダンスは ICH-E10 に述べられている。

非劣性試験は被験薬と対照薬との同時比較に基づくこと、そしてその試験は、適切な真のスタンダードによって検証された客観的に定義されたエンドポイントを用いることが望ましい。そのようなデザインにより、新薬と対照薬の診断的（あるいは機能的）性能の比較評価が可能になる。例えば、試験のエンドポイントが疾患の有無である場合、被験薬と対照薬の感度と特異度がそれぞれ比較できる。統計的仮説は優位性、非劣性またはその両者の可能性がある。被験薬が疾患の除外を第一の目的として使用される予定ならば、高い陰性的中度、したがって、高い感度が特異度よりも重要となると考えられる。そして、目的は、新薬が対照薬と比較して感度は優れていて、特異度は劣らないことを示すことになる。

試験デザインに真のスタンダードが設定されているが対照薬との比較がない場合、新薬の性能の値はある固定された閾値(例えば、事前に指定された感度および特異度の値)との比較のみになる。そして、統計上の目的は、閾値に対して優位性を示すことであるべきである。そのような値は、閾値を上回ることが被検薬剤の有効性を明確に示すという主張を支持するような実質的な臨床的エビデンスに基づくべきである。

対照薬に対して非劣性であるという主張を得るためには、被験薬が対照薬と類似した性能特性を有することが示されていることと、厳密に定義された臨床状況の中で代替のモダリティとして使用できることを示すべきである。別の状況では、非劣性比較は被験薬の有効性を示す役割のみのこともある。一般に、非劣性試験は、新しい検査と比較対照の検査の性能の差が、最大でも臨床的に許容される範囲内であることを示すためにデザインされる。

４．１６．３．一致性試験

新しい試験薬と対照薬が一致して同じ結果となることを示すことによっても、両剤の類似性が示されることがある。その場合、真のスタンダードを用いることが不可能で、たとえその結果の妥当性(診断精度)が検証されていなくても、被験薬の結果と比較対照の結果の一致性を示すことが目的となる。新しい試験薬と対照薬の一致性が高いことにより、新しい試験薬は対照薬の代替として許容できることが支持される。

一致性試験では、分析感度が重要である。特に、転帰は客観的に定義され、また 2 剤は、適切なスペクトラムの疾患の状態（disease condition）にある患者において比較されなくてはならない。例えば、2 つの診断検査が、被験者群の大多数において同じように陽性の診断となることを示しても十分ではない。陰性の診断が優勢の被験者群に対しても被検薬と対照薬が同様の反応を示し、結果が不一致の可能性はごく僅かであることを示す必要がある。結果が陽性陰性の 2 つではなく多数の値である場合、試験値の全てにわたって一致性が示されなくてはならない。

一致性の仮説は、単に被検薬と比較対照の結果の一致性が、比較対照間での結果の一致性を上回るという仮説にするべきではなく、検査の再現性読影者内･間変動をも考慮しなくてはならない。例えば、心筋血流の低下を評価する血流イメージングに用いられる新しい薬剤負荷用の薬剤について考えてみる。適用可能と考えられる 1 つのデザインは、すべての被験者が、1 回目の検査は比較対照の検査を受け、2 回目の検査は比較対照の検査か新しい試験薬の検査のどちらかを受けるように被験者をランダム化するという方法である。この方法で、非劣性仮説を用いて、検査内一致性と、比較対照との検査間一致性を直接比較することが可能になる。

一致性試験は新しい試験薬の妥当性のエビデンスを直接示すものではないため、デザインおよび効果的な実施が難しい。したがって、限られた状況の場合のみ一致性試験を行うこととし、許容される真のスタンダードを用いた代替のデザインを検討することが望ましい。

４．１６．４．プラセボとの比較

画像診断薬の評価においてプラセボの使用が適切かどうかは、個々のイメージング剤、想定される臨床使用目的、イメージングモダリティによる。ある場合には、プラセボを

使うことが、試験を実施する上で入り込む可能性のあるバイアスを軽減させるのに役立ち、有効性や安全性の曖昧なデータを解釈しやすくなることもある。

４．１７．統計解析

統計の手法と診断性能を評価するための手法は、各試験の統計解析計画の中にあらかじめ組み込んでおくことが望ましい。さらに、各試験のプロトコルに、検定される仮説が明確に述べられ、サンプルサイズの仮定と算出根拠が示され、また計画されている統計手法とその他のデータ解析の方法が記述されることが望ましい。

４．１７．１．統計の手法

画像評価における１つの要素は、その検査によって、測定しようとしているものがいかに適切に測定できるか（妥当性）を評価することである。その製剤の全体的な診断性能は、感度、特異度、陽性的中度、陰性的中度、および尤度比などの要素によって測定可能である。結果の妥当性は、その検査を用いることによって、臨床的な成績が改善したことを示すことによって証明することが可能である。

イメージング剤の信頼性は、検査結果の再現性を反映する（すなわち、同一患者で再現される測定値、異なる読影者による同一画像の評価の一致、あるいは同一読影者による同一画像の評価の一致など)。

イメージング剤の試験の多くが、二値尺度、順序尺度または分類尺度の結果を得るようにデザインされている。そのような解析の中で適切な仮定と統計手法を用いることが重要であると考えられる。割合や比率についての統計学的検定は、分類尺度の結果が用いられるのが一般的であるが、順位尺度については順位付けに基づく手法も多く適用されている。試験の結果は、中心となるサブグループまたはそれ以外のサブグループといった自然な方法で層別されることが推奨され、Mantel-Haenszel 法も二値尺度や順位尺度のデータの解析に有効である。必要であれば、条件付き推論に基づいた正確な解析手法を用いることが望ましい。モデルに基づいた手法の使用も勧められる。そうしたモデルとしては、二値データにはロジスティック回帰モデル、順位データには比例オッズモデルが用いられる。分類尺度の結果に対しては、対数線形モデルが用いられることがある。

新薬と既存薬との比較対照試験においては、個人差を消去するためにクロスオーバー法がとられることが多い。被験者は処置の順序に対して無作為化されることが望ましい。被験者が処置の順序に対して無作為化されない場合は、画像を評価する順序を適切に無作為化することが望ましい。クロスオーバー試験の結果は常に、そのような試験に特化した方法を用いて解析することが望ましい。

４．１８．診断性能

診断の妥当性は、いくつかの方法で評価できる。例えば、画像診断薬を使用した画像を真のスタンダードと比較することができる。また、画像診断薬を使用した画像の感度と特異度を、真のスタンダードと比較することもできる。同じ方法で、異なる 2 種類の実薬と比較することもできる。診断の比較は、診断検査の結果が 3 つ以上の結果になる場合でも可能である。診断力の差を検定する一般的な方法としては、McNemar 検定と Stuart-Maxwell 検定がある。さらに、解析において感度、特異度および他の測定値の信頼区間を求めることが望ましい。閾値の範囲を超えて画像診断薬の診断性能を評価するには、ROC 解析も有用である。例えば、2 種類の画像診断薬について、陽性(または陰性)の検査結果を確定するいくつかの閾値を用いることができる場合には、相対的な診断性能を述べるのに ROC 解析を用いることができる。計画するすべての統計解析において、解析方法の詳細と検定する具体的な仮説は、統計解析計画の一部として、あらかじめプロトコルに定めておくことが望ましい。